

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln  
Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapseln  
Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln  
Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 1,5 mg Rivastigmin.

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 3 mg Rivastigmin.

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 4,5 mg Rivastigmin.

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 6 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit gelbem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „RIV 1,5 mg“ auf dem Unterteil.

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit orangem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „RIV 3 mg“ auf dem Unterteil.

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Ober- und Unterteil, mit weißem Aufdruck „RIV 4,5 mg“ auf dem Unterteil.

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Ober- und orangem Unterteil, mit rotem Aufdruck „RIV 6 mg“ auf dem Unterteil.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Eine Therapie mit Rivastigmin darf nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die regelmäßig die Medikamenteneinnahme des Patienten überwacht.

### Dosierung

Rivastigmin sollte zweimal täglich, mit dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden. Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt werden.

### Anfangsdosis

1,5 mg zweimal täglich.

### Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg zweimal täglich. Wenn diese Dosis nach mindestens zweiwöchiger Behandlung gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können weitere Dosissteigerungen auf 4,5 mg und dann 6 mg zweimal täglich erfolgen, wobei die Abstände zwischen den Dosissteigerungen mindestens zwei Wochen betragen sollen.

Falls während der Behandlung Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust oder bei Patienten mit Parkinson-Demenz eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome (z. B. des Tremors) beobachtet werden, können eine oder mehrere Einzelgaben ausgelassen werden. Bestehen die Nebenwirkungen trotzdem weiter, sollte vorübergehend auf die zuvor gut vertragene Dosierung zurückgegangen oder die Behandlung abgebrochen werden.

### Erhaltungsdosis

Die wirksame Dosis beträgt 3 bis 6 mg zweimal täglich; für eine optimale Therapie sollten die Patienten die individuell höchste, noch gut verträgliche Dosis erhalten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 6 mg zweimal täglich.

Die Erhaltungstherapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Daher sollte der klinische Nutzen von Rivastigmin regelmäßig beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, die mit weniger als 3 mg zweimal täglich behandelt werden. Wenn sich nach dreimonatiger Behandlung mit der Erhaltungsdosis die Progression der Demenzsymptomatik nicht günstig entwickelt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Beendigung der Therapie ist auch in Betracht zu ziehen, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht mehr nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf Rivastigmin kann nicht für jeden Einzelfall vorhergesagt werden. Bei Parkinson-Patienten mit mittelschwerer Demenz wurde jedoch ein größerer Behandlungseffekt gesehen, ebenso bei Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Erfolg der Behandlung wurde in placebokontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

### Wiederaufnahme der Behandlung

Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosistitration wie oben angegeben erfolgen.

### Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschwer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen verstärkt dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin Kapseln können jedoch bei dieser Patientengruppe unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin bei Kindern und Jugendlichen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

Es können durch Rivastigmin -Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

Dosistitration: Kurz nach einer Dosissteigerung wurden Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Bluthochdruck und Halluzinationen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome, insbesondere des Tremors, bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Diese Nebenwirkungen können nach einer Dosisreduktion zurückgehen. In anderen Fällen wurde Rivastigmin abgesetzt (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können besonders zu Beginn der Therapie und/oder bei Dosissteigerung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verlieren möglicherweise an Gewicht. Cholinesteraseinhibitoren, darunter auch Rivastigmin, wurden mit dem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Zusammenhang gebracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Rivastigmin ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Reizleitungsstörungen (sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden, kann sich im Elektrokardiogramm eine QT-Verlängerung zeigen. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit QTc-Verlängerung in der eigenen oder familiären Vorgeschichte oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Auch eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rivastigmin kann die Magensäuresekretion erhöhen. Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Cholinesterasehemmer sind bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Cholinomimetika können Harnstauung und Krampfanfälle auslösen oder verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit einer Neigung zu solchen Erkrankungen behandelt werden.

Die Anwendung von Rivastigmin bei Patienten mit schweren Formen von Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht. Deshalb wird bei diesen Patientengruppen die Anwendung nicht empfohlen.

Wie andere Cholinomimetika kann Rivastigmin extrapyramidale Symptome verschlimmern oder hervorrufen. Eine Verschlechterung des Zustandes (u. a. Bradykinesie, Dyskinesie, abnormaler Gang) und ein vermehrtes Auftreten oder eine Verstärkung des Tremors wurden bei Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies führte in einigen Fällen zum Absetzen von Rivastigmin (z. B. Absetzen wegen Tremors bei 1,7 % der Patienten unter Rivastigmin gegenüber 0 % unter Placebo). Eine Überwachung dieser Nebenwirkungen wird empfohlen.

### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase kann Rivastigmin während einer Anästhesie die Wirkungen von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp verstärken. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerung- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika, z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamiden (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte auch eine klinische Überwachung (EKG) erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

### Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

### Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Schwindel und Somnolenz hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (38 %) und Erbrechen (23 %), insbesondere während der Titrationsphase. Weibliche Patienten zeigten sich in den klinischen Studien empfindlicher in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust als männliche.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 und Tabelle 2 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit Rivastigmin behandelt wurden.

**Tabelle 1**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Sehr selten	Harnwegsinfektionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Appetitlosigkeit Verminderter Appetit Dehydratation
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Angstgefühle Agitiertheit Verwirrtheit Alpträume Schlaflosigkeit Depression Halluzinationen Aggression, Ruhelosigkeit

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten  Nicht bekannt	Schwindel Kopfschmerzen Somnolenz Tremor Synkopen Krampfanfälle Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung) Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
<b>Herzerkrankungen</b> Selten Sehr selten  Nicht bekannt	Angina pectoris Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie) Sick-Sinus-Syndrom
<b>Gefäßerkrankungen</b> Sehr selten	Bluthochdruck
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Magen- und Duodenalulcera Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Gelegentlich Nicht bekannt	Erhöhte Leberfunktionswerte Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Häufig Selten Nicht bekannt	Hyperhidrosis Ausschlag Pruritus, allergische Dermatitis (disseminiert)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig Häufig Gelegentlich	Müdigkeit und Asthenie Unwohlsein Stürze
<b>Untersuchungen</b> Häufig	Gewichtsverlust

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden mit Rivastigmin transdermalen Pflastern beobachtet: Delir, Fieber, verminderter Appetit, Harninkontinenz (häufig), psychomotorische Überaktivität (gelegentlich), Erythem, Urtikaria, Hautbläschen, allergische Dermatitis (nicht bekannt).

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien, die bei Patienten mit Parkinson-Demenz berichtet wurden, die mit Rivastigmin Kapseln behandelt wurden.

**Tabelle 2**

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Häufig Häufig	Verminderter Appetit Dehydrierung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt	Schlaflosigkeit Angstgefühle Ruhelosigkeit Visuelle Halluzination Depression Aggression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Tremor Schwindel Somnolenz Kopfschmerzen Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Zahnradphänomen Dystonie Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
<b>Herzerkrankungen</b> Häufig Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt	Bradykardie Vorhofflimmern AV-Block Sick-Sinus-Syndrom
<b>Gefäßerkrankungen</b> Häufig Gelegentlich	Hypertonie Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Nicht bekannt	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Häufig Nicht bekannt	Hyperhidrosis Allergische Dermatitis (disseminiert)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Stürze Müdigkeit und Asthenie Gangstörung Parkinsongang

Folgende weitere Nebenwirkung wurde in einer Studie an Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet, die mit Rivastigmin transdermalen Pflastern behandelt wurden: Agitiertheit (häufig).

In Tabelle 3 sind die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten aus der klinischen Studie über 24 Wochen mit Rivastigmin an Patienten mit Parkinson-Demenz aufgelistet, bei denen vorher

definierte Nebenwirkungen auftraten, die eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können.

**Tabelle 3**

<b>Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) UE	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Sturz	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)	12 (3,3)	2 (1,1)
Gesteigerte Speicheldrüsensekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegungsstörung	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormer Gang	5 (1,4)	0
Muskelstarre	1 (0,3)	0
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	2 (1,1)
Skelettmuskelsteife	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorische Störung	1 (0,3)	0

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde über eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen, einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhten Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichem Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein.

## Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weitere Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer, ATC-Code: N06DA03.

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Erkrankung auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40 % herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei AChE.

### Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde mit Hilfe von drei voneinander unabhängigen Messverfahren für verschiedene Beobachtungsebenen während eines sechsmonatigen Behandlungszeitraums nachgewiesen. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (Progressive Deterioration Scale, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie persönliche Hygiene, Nahrungsaufnahme, korrektes Bekleiden, Haushaltsarbeiten wie z. B. Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit ebenso wie die Erledigung von Geldangelegenheiten usw.).

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24.

Für diejenigen Patienten, die klinisch relevant auf die Behandlung ansprachen, sind die Ergebnisse aus den zwei Studien mit variabler Dosis von den insgesamt drei pivotalen multizentrischen Studien über 26 Wochen an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz in Tabelle 4 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in diesen Studien *a priori* als mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog, eine Verbesserung im CIBIC-Plus oder eine mindestens 10%ige Verbesserung im PDS definiert.

Zusätzlich ist in der gleichen Tabelle noch eine nachträglich vorgenommene Definition der Responderkriterien in Bezug auf die Wirksamkeit angegeben. Diese sekundäre Definition der Wirksamkeit erforderte eine Verbesserung um 4 Punkte oder mehr im ADAS-Cog, keine Verschlechterung im CIBIC-Plus und keine Verschlechterung im PDS. Nach dieser Definition betrug die tatsächliche mittlere Tagesdosis 9,3 mg bei den Respondern in der mit 6-12 mg behandelten Gruppe. Es muss beachtet werden, dass die in dieser Indikation verwendeten Skalen variieren und ein direkter Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Wirkstoffe nicht möglich ist.

**Tabelle 4**

Bewertungsskala	Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)			
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: Verbesserung um mindestens 4 Punkte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: Verbesserung	29***	18	32***	19
PDS: Verbesserung um mindestens 10 %	26***	17	30***	18
Mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog ohne Verschlechterung im CIBIC-Plus und im PDS	10*	6	12**	6

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

#### Klinische Studien bei Parkinson-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Hauptstudie über 24 Wochen und deren offener Erweiterungsphase über 24 Wochen nachgewiesen. Die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei unabhängigen Skalen ermittelt, welche während einer 6-monatigen Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen gemessen wurden, wie unten in Tabelle 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die globale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimers Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

**Tabelle 5**

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO Population</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF Population</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

p-Wert im Vergleich zu Placebo		
--------------------------------	--	--

<sup>1</sup> ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

<sup>2</sup> Zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Obwohl ein Behandlungserfolg in der Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen wurde, legen die Daten nahe, dass in der Untergruppe der Patienten mit mittelschwerer Parkinson-Demenz ein größerer Behandlungserfolg im Vergleich zu Placebo auftrat. Ebenso wurde bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein größerer Behandlungserfolg beobachtet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6**

<b>Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Patienten mit visuellen Halluzinationen</b>		<b>Patienten ohne visuelle Halluzinationen</b>	
<b>ITT + RDO Population</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)</b>		<b>Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO Population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rivastigmin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und in der Behandlung der Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa  $36 \% \pm 13 \%$ . Die Einnahme von Rivastigmin mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption ( $t_{\max}$ ) um 90 Minuten, vermindert den  $C_{\max}$ -Wert und erhöht den AUC-Wert um etwa 30 %.

### Verteilung

Die Proteinbindung von Rivastigmin liegt bei etwa 40 %. Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8 bis 2,7 l/kg.

### Biotransformation

Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (unter 10 %).

*In-vitro*-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab.

### Elimination

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90 %) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (n=75 Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

### Ältere Population

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz war die  $C_{\max}$  von Rivastigmin etwa 60 % höher und die AUC mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren  $C_{\max}$  und AUC von Rivastigmin bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch; bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von  $C_{\max}$  und AUC von Rivastigmin auf.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies gegenüber cholinergem Stimulus konnten in den Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen ermittelt werden.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 10<sup>4</sup>-fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien bei Ratten und Mäusen wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden, wenn auch die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten niedriger als beim Menschen war. Bezogen auf die Körperoberfläche entsprach die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten in etwa der nach Gabe der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 12 mg beim Menschen; beim Vergleich der Dosierungen erhielten die Tiere ca. das 6-Fache der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Eltern- noch bei der Nachkommen-Generation.

In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln:

Kapselhülle:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- Eisenoxidhydrat (E172)

Kapselfüllung:

- Mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Hochdisperses Siliciumdioxid

Druckfarbe:

- Schellack
- Eisen(III)-oxid (E172)

Rivastigmin HEXAL 3 mg und 6 mg Hartkapseln:

Kapselhülle:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- Eisenoxidhydrat (E172)
- Eisen(III)-oxid (E172)

Kapselfüllung:

- Mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Hochdisperses Siliciumdioxid

Druckfarbe:

- Schellack
- Eisen(III)-oxid (E172)

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln:

Kapselhülle:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- Eisenoxidhydrat (E172)
- Eisen(III)-oxid (E172)

Kapselfüllung:

- Mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat
- Hypromellose
- Hochdisperses Siliciumdioxid

Druckfarbe:

- Schellack
- Titandioxid (E171)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Blisterpackung aus durchsichtiger PVC-Basisfolie mit blauer Deckfolie mit 14 Kapseln. Jede Schachtel enthält 28, 56 oder 112 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapseln

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapseln

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Dezember 2009

Datum der ersten Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 2 mg Rivastigmin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 1 mg Natriumbenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Eine Therapie mit Rivastigmin darf nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die regelmäßig die Medikamenteneinnahme des Patienten überwacht.

#### Dosierung

Rivastigmin Lösung zum Einnehmen sollte zweimal täglich, mit dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden. Die verordnete Menge an Lösung muss mit der beigegefügt Dosiervpipette aus der Flasche entnommen werden. Aus der Dosiervpipette kann Rivastigmin Lösung zum Einnehmen direkt eingenommen werden. Gleiche mg-Dosen Rivastigmin Lösung zum Einnehmen und Rivastigmin Hartkapseln können gegeneinander ausgetauscht werden.

#### Anfangsdosis

1,5 mg zweimal täglich.

#### Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg zweimal täglich. Wenn diese Dosis nach mindestens zweiwöchiger Behandlung gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können weitere Dosissteigerungen auf 4,5 mg und dann 6 mg zweimal täglich erfolgen, wobei die Abstände zwischen den Dosissteigerungen mindestens zwei Wochen betragen sollen.

Falls während der Behandlung Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust oder bei Patienten mit Parkinson-Demenz eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome (z. B. des Tremors) beobachtet werden, können eine oder mehrere Einzelgaben ausgelassen werden. Bestehen die Nebenwirkungen trotzdem weiter, sollte vorübergehend auf die zuvor gut vertragene Dosierung zurückgegangen oder die Behandlung abgebrochen werden.

#### Erhaltungsdosis

Die wirksame Dosis beträgt 3 bis 6 mg zweimal täglich; für eine optimale Therapie sollten die Patienten die individuell höchste, noch gut verträgliche Dosis erhalten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 6 mg zweimal täglich.

Die Erhaltungstherapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Daher sollte der klinische Nutzen von Rivastigmin regelmäßig beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, die mit weniger als 3 mg zweimal täglich behandelt werden. Wenn sich nach dreimonatiger Behandlung mit der Erhaltungsdosis die Progression der Demenzsymptomatik nicht günstig entwickelt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Beendigung der Therapie ist auch in Betracht zu ziehen, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht mehr nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf Rivastigmin kann nicht für jeden Einzelfall vorhergesagt werden. Bei Parkinson-Patienten mit mittelschwerer Demenz wurde jedoch ein größerer Behandlungseffekt gesehen, ebenso bei Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Erfolg der Behandlung wurde in placebokontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

#### Wiederaufnahme der Behandlung

Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosistitration wie oben angegeben erfolgen.

#### Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschwer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen verstärkt dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin HEXAL orale Lösung kann jedoch bei dieser Patientengruppe unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin bei Kindern und Jugendlichen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

Es können durch Rivastigmin-Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

Dosistitration: Kurz nach einer Dosissteigerung wurden Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Bluthochdruck und Halluzinationen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome, insbesondere des Tremors, bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Diese Nebenwirkungen können nach einer Dosisreduktion zurückgehen. In anderen Fällen wurde Rivastigmin HEXAL abgesetzt (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können besonders zu Beginn der Therapie und/oder bei Dosissteigerung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verlieren möglicherweise an Gewicht. Cholinesteraseinhibitoren, darunter auch Rivastigmin, wurden mit dem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Zusammenhang gebracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Rivastigmin ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Reizleitungsstörungen (sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden, kann sich im Elektrokardiogramm eine QT-Verlängerung zeigen. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit QTc-Verlängerung in der eigenen oder familiären Vorgeschichte oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Auch eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rivastigmin kann die Magensäuresekretion erhöhen. Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Cholinesterasehemmer sind bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Cholinomimetika können Harnstauung und Krampfanfälle auslösen oder verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit einer Neigung zu solchen Erkrankungen behandelt werden.

Einer der Hilfsstoffe in Rivastigmin HEXAL Lösung zum Einnehmen ist Natriumbenzoat. Benzoessäure kann leicht reizend auf Haut, Augen und Schleimhäute wirken.

Die Anwendung von Rivastigmin bei Patienten mit schweren Formen von Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht. Deshalb wird bei diesen Patientengruppen die Anwendung nicht empfohlen.

Wie andere Cholinomimetika kann Rivastigmin extrapyramidale Symptome verschlimmern oder hervorrufen. Eine Verschlechterung des Zustandes (u. a. Bradykinesie, Dyskinesie, abnormaler Gang) und ein vermehrtes Auftreten oder eine Verstärkung des Tremors wurden bei Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies führte in einigen Fällen zum Absetzen von Rivastigmin (z. B. Absetzen wegen Tremors bei 1,7 % der Patienten unter Rivastigmin gegenüber 0 % unter Placebo). Eine Überwachung dieser Nebenwirkungen wird empfohlen.

#### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Empfehlungen zur Dosisanpassung nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher.

#### Rivastigmin HEXAL enthält Benzoate und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml Lösung zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Lösung zum Einnehmen, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase kann Rivastigmin während einer Anästhesie die Wirkungen von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp verstärken. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerung- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamiden (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte auch eine klinische Überwachung (EKG) erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

##### Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Schwindel und Somnolenz hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (38 %) und Erbrechen (23 %), insbesondere während der Titrationsphase. Weibliche Patienten zeigten sich in den klinischen Studien empfindlicher in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust als männliche.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 und Tabelle 2 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit Rivastigmin behandelt wurden.

**Tabelle 1**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Sehr selten	Harnwegsinfektionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Appetitlosigkeit Verminderter Appetit Dehydratation
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Angstgefühle Verwirrtheit Angst Alpträume Schlaflosigkeit Depression Halluzinationen Aggression, Ruhelosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten  Nicht bekannt	Schwindel Kopfschmerzen Somnolenz Tremor Synkopen Krampfanfälle Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung) Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)

<b>Herzerkrankungen</b> Selten Sehr selten  Nicht bekannt	Angina pectoris Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie) Sick-Sinus-Syndrom
<b>Gefäßerkrankungen</b> Sehr selten	Bluthochdruck
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Magen- und Duodenalulcera Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Gelegentlich Nicht bekannt	Erhöhte Leberfunktionswerte Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Häufig Selten Nicht bekannt	Hyperhidrosis Ausschlag Pruritus, allergische Dermatitis (disseminiert)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig Häufig Gelegentlich	Müdigkeit und Asthenie Unwohlsein Stürze
<b>Untersuchungen</b> Häufig	Gewichtsverlust

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden mit Rivastigmin transdermalen Pflastern beobachtet: Delirium, Fieber, verminderter Appetit, Harninkontinenz (häufig), psychomotorische Hyperaktivität (gelegentlich), Erythem, Urtikaria, Bläschen, allergische Dermatitis (nicht bekannt).

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien, die bei Patienten mit Parkinson-Demenz berichtet wurden, die mit Rivastigmin behandelt wurden.

**Tabelle 2**

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Häufig Häufig	Verminderter Appetit Dehydratation
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt	Schlaflosigkeit Angstgefühle Ruhelosigkeit Visuelle Halluzination Depression Aggression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr häufig	Tremor

Häufig	Schwindelgefühl
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Häufig	Hypokinesie
Häufig	Zahnradphänomen
Gelegentlich	Dystonie
Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hyperhidrosis
Nicht bekannt	Allergische Dermatitis (disseminiert)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Stürze
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Gangstörung
Häufig	Parkinsongang

Folgende weitere Nebenwirkung wurde in einer Studie an Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet, die mit Rivastigmin transdermalen Pflastern behandelt wurden: Agitiertheit (häufig).

In Tabelle 3 sind die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten aus der klinischen Studie über 24 Wochen mit Rivastigmin an Patienten mit Parkinson-Demenz aufgelistet, bei denen vorher definierte Nebenwirkungen auftraten, die eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können.

**Tabelle 3**

<b>Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) UE	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Sturz	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)	12 (3,3)	2 (1,1)

Gesteigerte Speicheldrüsensekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegungsstörung	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormer Gang	5 (1,4)	0
Muskelstarre	1 (0,3)	0
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	2 (1,1)
Skelettmuskelsteife	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorische Störung	1 (0,3)	0

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde über eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen, einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichen Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein.

### Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weitere Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer, ATC-Code: N06DA03.

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Erkrankung auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40 % herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei AChE.

#### Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde mit Hilfe von drei voneinander unabhängigen Messverfahren für verschiedene Beobachtungsebenen während eines sechsmonatigen Behandlungszeitraums nachgewiesen. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (Progressive Deterioration Scale, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie persönliche Hygiene, Nahrungsaufnahme, korrektes Bekleiden, Haushaltsarbeiten wie z. B. Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit ebenso wie die Erledigung von Geldangelegenheiten usw.).

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24.

Für diejenigen Patienten, die klinisch relevant auf die Behandlung ansprachen, sind die Ergebnisse aus den zwei Studien mit variabler Dosis von den insgesamt drei pivotalen multizentrischen Studien über 26 Wochen an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz in Tabelle 4 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in diesen Studien *a priori* als mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog, eine Verbesserung im CIBIC-Plus oder eine mindestens 10%ige Verbesserung im PDS definiert.

Zusätzlich ist in der gleichen Tabelle noch eine nachträglich vorgenommene Definition der Responderkriterien in Bezug auf die Wirksamkeit angegeben. Diese sekundäre Definition der Wirksamkeit erforderte eine Verbesserung um 4 Punkte oder mehr im ADAS-Cog, keine Verschlechterung im CIBIC-Plus und keine Verschlechterung im PDS. Nach dieser Definition betrug die tatsächliche mittlere Tagesdosis 9,3 mg bei den Respondern in der mit 6-12 mg behandelten Gruppe. Es muss beachtet werden, dass die in dieser Indikation verwendeten Skalen variieren und ein direkter Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Wirkstoffe nicht möglich ist.

**Tabelle 4**

Bewertungsskala	Patienten, die klinisch signifikant ansprechen (%)			
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: Verbesserung um mindestens 4 Punkte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: Verbesserung	29***	18	32***	19
PDS: Verbesserung um mindestens 10 %	26***	17	30***	18
Mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog ohne Verschlechterung im CIBIC-Plus und im PDS	10*	6	12**	6

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

#### Klinische Studien bei Parkinson-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Hauptstudie über 24 Wochen und deren offener Erweiterungsphase über 24 Wochen nachgewiesen. Die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei unabhängigen Skalen ermittelt, welche während einer 6-monatigen Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen gemessen wurden, wie unten in Tabelle 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die globale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimers Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

**Tabelle 5**

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO Population</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	2.88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>	
<b>ITT - LOCF Population</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	3.54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

<sup>2</sup> Zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Obwohl ein Behandlungserfolg in der Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen wurde, legen die Daten nahe, dass in der Untergruppe der Patienten mit mittelschwerer Parkinson-Demenz ein größerer Behandlungserfolg im Vergleich zu Placebo auftrat. Ebenso wurde bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein größerer Behandlungserfolg beobachtet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6**

<b>Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Patienten mit visuellen Halluzinationen</b>		<b>Patienten ohne visuelle Halluzinationen</b>	
<b>ITT + RDO Population</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)</b>		<b>Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO Population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4.73 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup>	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rivastigmin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und in der Behandlung der Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa 36 % ± 13 %. Die Einnahme von Rivastigmin Lösung zum Einnehmen mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption ( $t_{max}$ ) um 74 Minuten, vermindert den  $C_{max}$ -Wert um 43 % und erhöht den AUC-Wert um etwa 9 %.

### Verteilung

Die Proteinbindung von Rivastigmin liegt bei etwa 40 %. Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8 bis 2,7 l/kg.

### Biotransformation

Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (< 10 %).

*In-vitro*-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab.

### Elimination

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von <sup>14</sup>C-Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90 %) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (n=75 Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

### Ältere Population

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz war die  $C_{max}$  von Rivastigmin etwa 60 % höher und die AUC mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren  $C_{max}$  und AUC von Rivastigmin bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch; bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von  $C_{max}$  und AUC von Rivastigmin auf.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies gegenüber cholinergem Stimulation konnten in den Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen ermittelt werden.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 10<sup>4</sup>-fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien bei Ratten und Mäusen wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden, wenn auch die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten niedriger als beim Menschen war. Bezogen auf die Körperoberfläche entsprach die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten in etwa der nach Gabe der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 12 mg beim Menschen; beim Vergleich der Dosierungen erhielten die Tiere ca. das 6-Fache der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Eltern- noch bei der Nachkommen-Generation.

In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Natriumbenzoat (E 211)
- Zitronensäure
- Natriumzitrat
- Chinolingelb wasserlöslich (E104)
- Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Rivastigmin HEXAL Lösung zum Einnehmen soll innerhalb eines Monats nach Anbruch der Flasche aufgebraucht werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufrecht stehend aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflasche (hydrolytische Klasse III) mit kindergesichertem Verschluss, Steigrohr und selbstzentrierendem Stopfen. Flasche mit 50 ml oder 120 ml. Die Packung der Lösung zum Einnehmen enthält eine Dosierpipette in einem Plastikbehälter.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die verordnete Menge Lösung muss mit der beigegeführten Dosierpipette aus der Flasche entnommen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/589/017  
EU/1/09/589/018

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Dezember 2009  
Datum der ersten Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Hartgelatine kapseln

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

Salutas Pharma GmbH  
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,  
Saxony-Anhalt, 39179,  
Deutschland

Lösung zum Einnehmen

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764,  
08013 Barcelona  
Spanien

Salutas Pharma GmbH  
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,  
Saxony-Anhalt, 39179,  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für

Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

#### **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**UMKARTON FÜR ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 1,5 mg Rivastigmin (als Hydrogentartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
112 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/589/001  
EU/1/09/589/002  
EU/1/09/589/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**UMKARTON FÜR ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 3 mg Rivastigmin (als Hydrogentartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
112 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/589/005  
EU/1/09/589/006  
EU/1/09/589/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rivastigmin HEXAL 3 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**UMKARTON FÜR ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 4,5 mg Rivastigmin (als Hydrogentartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
112 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/589/009  
EU/1/09/589/010  
EU/1/09/589/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**UMKARTON FÜR ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 6 mg Rivastigmin (als Hydrogentartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
112 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern. Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/589/013  
EU/1/09/589/014  
EU/1/09/589/015

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rivastigmin HEXAL 6 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALU/PVC-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapseln

Rivastigmin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**UMKARTON FÜR GLASFLASCHE  
ETIKETT FÜR GLASFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Rivastigmin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml enthält 2 mg Rivastigmin (als Hydrogentartrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

50 ml Lösung zum Einnehmen

120 ml Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Nach Anbruch: 1 Monat

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.  
Aufrecht stehend aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/589/017  
EU/1/09/589/018

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

*Nur für Umkarton:*  
Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*Nur für Umkarton:*  
2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

*Nur für Umkarton:*

PC  
SN  
NN

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln**  
**Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapseln**  
**Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln**  
**Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapseln**  
Rivastigmin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.  
Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Rivastigmin HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivastigmin HEXAL beachten?
3. Wie ist Rivastigmin HEXAL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivastigmin HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Rivastigmin HEXAL und wofür wird es angewendet?**

Der Wirkstoff in Rivastigmin HEXAL ist Rivastigmin.

Rivastigmin HEXAL gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden.

Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Rivastigmin HEXAL einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz zu verringern.

Rivastigmin HEXAL wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst. Kapseln und Lösung zum Einnehmen können außerdem zur Behandlung von Demenz bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet werden.

### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivastigmin HEXAL beachten?**

**Rivastigmin HEXAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Rivastigmin HEXAL) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal eine Hautreaktion hatten, die auf eine allergische Kontaktdermatitis in Zusammenhang mit Rivastigmin hindeutete.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und nehmen Sie kein Rivastigmin HEXAL ein.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Rivastigmin HEXAL einnehmen:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine Verlängerung des QTc-Intervalls in Ihrer persönlichen oder familiären Vorgeschichte oder Torsade de Pointes haben oder schon einmal hatten, oder wenn Sie einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.
- Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Wenn Sie mehr als drei Tage lang kein Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, dürfen Sie Rivastigmin HEXAL erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

### **Kinder und Jugendliche**

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin HEXAL bei Kindern und Jugendlichen.

### **Einnahme von Rivastigmin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Rivastigmin HEXAL sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die eine ähnliche Wirkung wie Rivastigmin HEXAL aufweisen. Rivastigmin HEXAL kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben (Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen, zur Behandlung der Parkinsonkrankheit oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet werden).

Rivastigmin HEXAL sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Rivastigmin HEXAL einer Operation unterziehen müssen, müssen Sie den Narkosearzt davon in Kenntnis setzen, da Rivastigmin HEXAL die Wirkung von einigen Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken kann.

Vorsicht bei Einnahme von Rivastigmin HEXAL zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht ist geboten, wenn Rivastigmin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische System Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Rivastigmin HEXAL sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Rivastigmin HEXAL sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Rivastigmin HEXAL dürfen Sie nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Rivastigmin HEXAL kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung. Wenn Sie sich schwindlig oder schläfrig fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

## **3. Wie ist Rivastigmin HEXAL einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **So beginnt die Behandlung**

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis HEXAL Sie einnehmen sollen.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit einer niedrigen Dosis.
- Danach wird Ihr Arzt die Dosis langsam steigern, abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung reagieren.
- Die höchste Dosis, die eingenommen werden sollte, beträgt 6 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt wird regelmäßig untersuchen, ob das Medikament bei Ihnen wirkt. Außerdem wird Ihr Arzt Ihr Gewicht überwachen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

Sollten Sie die Einnahme von Rivastigmin HEXAL mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Rivastigmin HEXAL einnehmen.

### **So nehmen Sie das Medikament ein**

- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Rivastigmin HEXAL einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nehmen Sie Rivastigmin HEXAL zweimal täglich (morgens und abends) mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Kapseln unzerkaut mit Flüssigkeit.
- Sie dürfen die Kapseln nicht öffnen oder zerkleinern.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich mehr Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise brauchen Sie ärztliche Betreuung. Bei manchen Patienten, die aus Versehen zu viel Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, traten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen auf. Außerdem können verlangsamer Herzschlag und Ohnmacht auftreten.

### **Wenn Sie die Einnahme von Rivastigmin HEXAL vergessen haben**

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Rivastigmin HEXAL einzunehmen, warten Sie bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt und führen Sie dann das von Ihrem Arzt für Sie vorgesehene Behandlungsschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Appetitverlust
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen
- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufgeregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit
- Appetit vermindert
- Alpträume

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Schlafstörungen
- Ohnmachtsanfälle oder Hinfallen
- Verschlechterung der Leberfunktion

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Krampfanfälle
- Magen- oder Darmgeschwüre

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Harnwegsinfektionen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu schneller oder zu langsamer Herzschlag)
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Heftiges Erbrechen, das zum Einreißen der Speiseröhre führen kann
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches im Auge, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Aggression, Ruhelosigkeit
- Ungleichmäßiger Herzschlag
- Pisa-Syndrom (eine Erkrankung mit unwillkürlicher Muskelkontraktion mit abnormer Seitwärtsbeugung von Körper und Kopf)

### **Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit**

Bei dieser Patientengruppe kommen einige der Nebenwirkungen häufiger vor, einige weitere Nebenwirkungen treten hier zusätzlich auf:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zittern
- Ohnmachtsanfälle
- Stürze/Hinfallen

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamter oder beschleunigter Herzschlag
- Schlafstörungen
- Vermehrter Speichelfluss und Dehydrierung
- Ungewöhnlich langsame oder unkontrollierte Bewegungen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen und Muskelschwäche

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen

**Weitere Nebenwirkungen, die bei transdermalen Pflastern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den Hartkapseln auftreten können:**

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Schwere Verwirrung
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen an der Stelle, an der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut

Wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt; möglicherweise brauchen Sie ärztliche Hilfe.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Rivastigmin HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung, dem Flaschenetikett oder dem Umkarton nach „Verw.bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Rivastigmin HEXAL enthält

- Der Wirkstoff ist Rivastigmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Hypromellose, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171) und Schellack.

Eine Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapsel enthält 1,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Eine Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapsel enthält 3 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Eine Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapsel enthält 4,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Eine Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapsel enthält 6 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

### Wie Rivastigmin HEXAL aussieht und Inhalt der Packung

- Rivastigmin HEXAL 1,5 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit gelbem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „RIV 1,5 mg“ auf dem Unterteil.
- Rivastigmin HEXAL 3 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit orangefarbenem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „RIV 3 mg“ auf dem Unterteil.
- Rivastigmin HEXAL 4,5 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Ober- und Unterteil, mit weißem Aufdruck „RIV 4,5 mg“ auf dem Unterteil.
- Rivastigmin HEXAL 6 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Oberteil und orangefarbenem Unterteil, mit rotem Aufdruck „RIV 6 mg“ auf dem Unterteil.

Sie sind in Blisterpackungen verpackt und in drei verschiedenen Packungsgrößen verfügbar (28, 56 oder 112 Kapseln). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

Salutas Pharma GmbH  
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,  
Saxony-Anhalt, 39179,  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

**България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: + 359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel.: + 36 1 430 2890  
E-mail: info.hungary@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-14000 Praha 4 - Nusle  
E-mail: office.cz@sandoz.com  
Tel: +420 225 775 111

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Nederland**

Sandoz BV  
Hospitaaldreef 29,  
NL-1315 RC Almere  
Tel: +31 36 5241600  
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 8024 908 0

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark

E-mail: service@hexal.com

Tlf: + 45 6395 1000  
info.norge@sandoz.com

### **Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE-11312 Tallinn  
Tel: +372 6652400

### **Österreich**

Hexal GmbH  
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05  
A-1020 Wien  
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

### **Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ  
Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

### **Polska**

Sandoz Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL-02-672 Warszawa  
Tel: + 48 22 549 15 00

### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

### **Portugal**

Sandoz Farmacêutica, Lda.  
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,  
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0  
2770-071 Paço de Arcos  
Portugal  
Tel: +351 211 964 000

### **France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 4964 4800

### **România**

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A,  
Târgu Mureş, 540472  
România  
Tel: +40 21 310 44 30=

### **Ireland**

Rowex Ltd.  
Newtown  
IE-Bantry Co. Cork  
P75 V009  
Tel: +353 27 50077

### **Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: + 386 1 5802111  
E-mail: info.lek@sandoz.com

### **Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmannahöfn  
Danmörk  
Tlf: + 45 6369 1000  
info.danmark@sandoz.com

### **Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

### **Italia**

Sandoz S.p.a  
Largo Umberto Boccioni 1  
I-21040 Origgio (VA)  
Tel: + 39 02 96541

### **Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S/Kööpenhamn S  
Danmark  
Tel: + 45 6395 1000  
info.suomi@sandoz.com

### **Κύπρος**

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd  
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός  
Τηλέφωνο: 00357 25372425

### **Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamn S

Φαξ: 00357 25376400  
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Danmark  
Tel: + 45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra Str. 33 – 29  
LV-1010 Riga  
Tel: + 371 67892006

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Ltd  
Frimley Business Park  
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR  
Tel: +44 1276 69 8020  
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office  
Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: + 370 5 2636037

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel: +38512353111  
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Rivastigmin HEXAL 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen**

Rivastigmin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.  
Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Rivastigmin HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivastigmin HEXAL beachten?
3. Wie ist Rivastigmin HEXAL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivastigmin HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Rivastigmin HEXAL und wofür wird es angewendet?**

Der Wirkstoff in Rivastigmin HEXAL ist Rivastigmin.

Rivastigmin HEXAL gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden.

Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Rivastigmin HEXAL einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz zu verringern.

Rivastigmin HEXAL wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst. Kapseln und Lösung zum Einnehmen können außerdem zur Behandlung von Demenz bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivastigmin HEXAL beachten?**

**Rivastigmin HEXAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Rivastigmin HEXAL) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal eine Hautreaktion hatten, die auf eine allergische Kontaktdermatitis in Zusammenhang mit Rivastigmin hindeutete.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und nehmen Sie kein Rivastigmin HEXAL ein.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Rivastigmin HEXAL einnehmen:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine Verlängerung des QTc-Intervalls in Ihrer persönlichen oder familiären Vorgeschichte oder Torsade de Pointes haben oder schon einmal hatten, oder wenn Sie einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Wenn Sie mehr als drei Tage lang kein Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, dürfen Sie Rivastigmin HEXAL erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

## **Kinder und Jugendliche**

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin HEXAL bei Kindern und Jugendlichen.

## **Einnahme von Rivastigmin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Rivastigmin HEXAL sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die eine ähnliche Wirkung wie Rivastigmin HEXAL aufweisen. Rivastigmin HEXAL kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben (Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen, zur Behandlung der Parkinsonkrankheit oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet werden).

Rivastigmin HEXAL sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Rivastigmin HEXAL einer Operation unterziehen müssen, müssen Sie den Narkosearzt davon in Kenntnis setzen, da Rivastigmin HEXAL die Wirkung von einigen Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken kann.

Vorsicht bei Einnahme von Rivastigmin HEXAL zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht ist geboten, wenn Rivastigmin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische System Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Rivastigmin HEXAL sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Rivastigmin HEXAL sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig. Während der Behandlung mit Rivastigmin HEXAL dürfen Sie nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Rivastigmin HEXAL kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung. Wenn Sie sich schwindlig oder schläfrig fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

### **Rivastigmin HEXAL enthält Benzoate und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml Lösung zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Lösung zum Einnehmen, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Rivastigmin HEXAL einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **So beginnt die Behandlung**

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis HEXAL Sie einnehmen sollen.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit einer niedrigen Dosis.
- Danach wird Ihr Arzt die Dosis langsam steigern, abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung reagieren.
- Die höchste Dosis, die eingenommen werden sollte, beträgt 6,0 mg zweimal täglich.

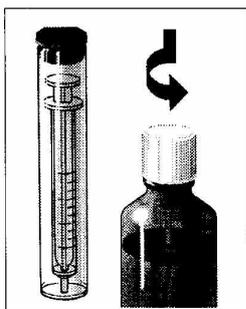
Ihr Arzt wird regelmäßig untersuchen, ob das Medikament bei Ihnen wirkt. Außerdem wird Ihr Arzt Ihr Gewicht überwachen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

Sollten Sie die Einnahme von Rivastigmin HEXAL mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Rivastigmin HEXAL einnehmen.

### **So nehmen Sie das Medikament ein**

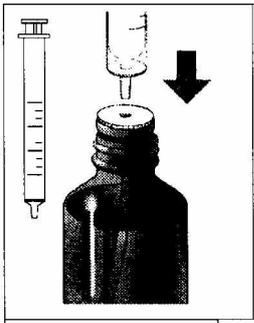
- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Rivastigmin HEXAL einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nehmen Sie Rivastigmin HEXAL zweimal täglich (morgens und abends) mit einer Mahlzeit ein.

### **Wie das Arzneimittel verwendet wird**



#### **1. Vorbereitung der Flasche und der Dosierpipette**

- Nehmen Sie die Dosierpipette aus der Schutzhülle
- Öffnen Sie die Flasche durch Niederdrücken und Drehen des kindergesicherten Verschlusses.



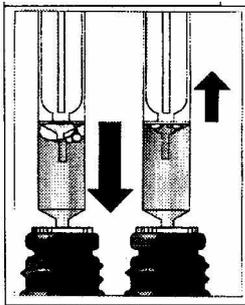
## 2. Befestigung der Dosierpipette an der Flasche

- Stecken Sie die Spitze der Pipette in die Öffnung des weißen Stopfens.



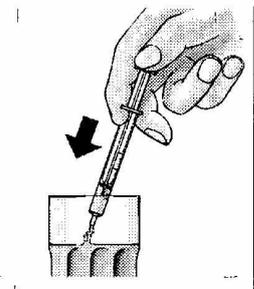
## 3. Füllen der Dosierpipette

- Entnehmen Sie durch Ziehen des Kolbens die Ihnen verschriebene Menge an Rivastigmin 1 A Pharma Lösung zum Einnehmen aus der Flasche.



## 4. Entfernen der Blasen

- Entfernen Sie gegebenenfalls große Blasen aus der Pipette, indem Sie den Kolben einige Male auf- und abbewegen.
- Wenige kleine Bläschen sind ohne Bedeutung und beeinflussen die Dosierung nicht.
- Kontrollieren Sie, ob die Dosierung immer noch stimmt.
- Entfernen Sie dann die Pipette von der Flasche.



## 5. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel

- Nehmen Sie Ihr Arzneimittel direkt aus der Pipette ein.
- Sie können auch Ihr Arzneimittel mit Wasser in einem kleinen Glas mischen. Rühren Sie um und trinken Sie die gesamte Mischung.



## 6. Nach Benutzung der Dosierpipette

- Wischen Sie die Außenseite der Pipette nach Gebrauch mit einem sauberen Tuch ab.
- Stecken Sie dann die Pipette in die Schutzhülle zurück.
- Verschließen Sie die Flasche mit dem kindergesicherten Verschluss.

**Wenn Sie eine größere Menge von Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich mehr Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise brauchen Sie ärztliche Betreuung. Bei manchen Patienten, die aus Versehen zu viel Rivastigmin HEXAL eingenommen haben, traten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen auf. Außerdem können verlangsamter Herzschlag und Ohnmacht auftreten.

**Wenn Sie die Einnahme von Rivastigmin HEXAL vergessen haben**

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Rivastigmin HEXAL einzunehmen, warten Sie bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt und führen Sie dann das von Ihrem Arzt für Sie vorgesehene Behandlungsschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Appetitverlust
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen
- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufgeregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit
- Appetit vermindert
- Alpträume

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Schlafstörungen
- Ohnmachtsanfälle oder Hinfallen
- Verschlechterung der Leberfunktion

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Krampfanfälle
- Magen- oder Darmgeschwüre

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Harnwegsinfektionen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu schneller oder zu langsamer Herzschlag)
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Heftiges Erbrechen, das zum Einreißen der Speiseröhre führen kann
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches im Auge, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Aggression, Ruhelosigkeit
- Ungleichmäßiger Herzschlag
- Pisa-Syndrom (eine Erkrankung mit unwillkürlicher Muskelkontraktion mit abnormer Seitwärtsbeugung von Körper und Kopf)

### **Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit**

Bei dieser Patientengruppe kommen einige der Nebenwirkungen häufiger vor, einige weitere Nebenwirkungen treten hier zusätzlich auf:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zittern
- Ohnmachtsanfälle
- Stürze/Hinfallen

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamter oder beschleunigter Herzschlag
- Schlafstörungen
- Vermehrter Speichelfluss und Dehydrierung
- Ungewöhnlich langsame oder unkontrollierte Bewegungen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen und Muskelschwäche

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen

**Weitere Nebenwirkungen, die bei transdermalen Pflastern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den Hartkapseln auftreten können:**

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Schwere Verwirrung
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen an der Stelle, an der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut

Wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt; möglicherweise brauchen Sie ärztliche Hilfe.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Rivastigmin HEXAL aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufrecht stehend aufbewahren.

Rivastigmin HEXAL Lösung zum Einnehmen innerhalb eines Monats nach Anbruch der Flasche aufbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Rivastigmin HEXAL enthält**

- Der Wirkstoff ist: Rivastigmin. 1 ml enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogen-tartrat) entsprechend 2 mg Rivastigmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumbenzoat, Citronensäure, Natriumcitrat, Chinolingelb (E 104), gereinigtes Wasser. Siehe Abschnitt 2, „Rivastigmin HEXAL enthält Benzoate und Natrium“.

### **Wie Rivastigmin HEXAL aussieht und Inhalt der Packung**

Rivastigmin HEXAL Lösung zum Einnehmen wird in Form von 50 ml oder 120 ml einer klaren, gelben Lösung (2 mg Base/ml) in einer Braunglasflasche mit kindergesichertem Verschluss, einer Schaumstoffeinlage im Deckel, Steigrohr und selbstzentrierendem Stopfen geliefert. Der Lösung zum Einnehmen ist eine Dosierpipette in einer Kunststoffverpackung beigelegt.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland

**Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764,  
08013 Barcelona  
Spanien

Salutas Pharma GmbH  
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,  
Saxony-Anhalt, 39179,  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens, Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

**България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: + 359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel.: + 36 1 430 2890  
E-mail: info.hungary@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-14000 Praha 4 - Nusle  
E-mail: office.cz@sandoz.com  
Tel: +420 225 775 111

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Nederland**

Sandoz BV  
Hospitaaldreef 29,  
NL-1315 RC Almere  
Tel: +31 36 5241600  
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 8024 908 0  
E-mail: service@hexal.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
info.norge@sandoz.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE-11312 Tallinn  
Tel: +372 6652400

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ  
Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache Nº 56,  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 4964 4800

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Newtown  
IE-Bantry Co. Cork  
P75 V009  
Tel: +353 27 50077

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: + 45 6369 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.a  
Largo Umberto Boccioni 1  
I-21040 Origgio (VA)  
Tel: + 39 02 96541

**Österreich**

Hexal GmbH  
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05  
A-1020 Wien  
Tel: +43 (0)1 480 56 03

**Polska**

Sandoz Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL-02-672 Warszawa  
Tel: + 48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacéutica, Lda.  
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,  
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0  
2770-071 Paço de Arcos  
Portugal  
Tel: +351 211 964 000

**România**

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A,  
Târgu Mureş, 540472  
România  
Tel: +40 21 310 44 30

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: + 386 1 5802111  
E-mail: info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S/Kööpenhamn S  
Danmark  
Tel: + 45 6395 1000400  
info.suomi@sandoz.com

**Κύπρος**

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd  
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός  
Τηλέφωνο: 00357 25372425  
Φαξ: 00357 25376400  
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra Str. 33 – 29  
LV-1010 Riga  
Tel: + 371 67892006

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office  
Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: + 370 5 2636037

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark  
Tel: + 45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Ltd  
Frimley Business Park  
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR  
Tel: +44 1276 69 8020  
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel: +38512353111  
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Rivastigmin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Auf der Grundlage von Literaturdaten, die auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Rivastigmin und Pleurothotonus hindeuten und über eine positive Dechallenge und/oder Rechallenge berichten, einschließlich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in einigen Fällen, und angesichts eines potenziellen Klasseneffekts wird empfohlen, die Produktinformation von Rivastigmin-haltigen Produkten entsprechend zu ändern und um die Nebenwirkung Pleurothotonus, auch als Pisa-Syndrom bezeichnet, zu ergänzen.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Rivastigmin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Rivastigmin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.