

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißes Kapseloberteil mit dem Aufdruck "R" & weißes Kapselunterteil mit dem Aufdruck "1.5"

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, Art und Dauer 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.

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 einige 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 Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder:

Rivastigmin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carbamat-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

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 einige 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.

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).

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). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin Teva 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 kann gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen ist Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika zu geben; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Für Rivastigmin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. An Ratten und Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die embryofetale Entwicklung, außer in für die Mutter toxischen Dosen, beobachtet. 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.

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.

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

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.

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 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).

Tabelle 1*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	

Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit
Häufig	Verwirrtheit
Häufig	Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystem	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz
Häufig	Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Herzerkrankungen	
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen (z.B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie)
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	

Gelegentlich	Erhöhte Leberfunktionswerte
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Selten	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

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

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühle
Häufig	Ruhelosigkeit
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Gelegentlich	Dystonie
Herzerkrankungen	

Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelstarre
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Abnormer Gang

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

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	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

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 fort. Wenn Symptome auftraten, dann hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bluthochdruck oder Halluzinationen. Wegen der bekannten vagotonischen Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die Herzfrequenz kann es auch zu Bradykardie und/oder Synkope kommen. In einem Fall wurden 46 mg eingenommen; nach konservativer Behandlung erholte sich der Patient innerhalb von 24 Stunden vollständig.

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: 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 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (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 – 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 – 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
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	2,88 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	3,54 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

²zur 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

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1

Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	
ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ANCOVA 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

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 – 2,7 l/kg.

Metabolisierung

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 und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasmaclearance 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.

Ausscheidung

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ¹⁴C-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.

Ältere Patienten

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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 10^4 -fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *in-vivo* Micronucleus-Test fiel negativ aus.

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 Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Titandioxid (E171)
Gelatine
Druckfarbe – Schwarz S-1-17822/S-1-17823:
Schellack-Glasur 45%
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- HDPE Tablettenbehältnis mit einem Polypropylenverschluss und mit Folie versiegelt: 250 Kapseln
- 28, 56 oder 112 Kapseln in transparenten PVC/Aluminium Durchdruck-Blisterpackungen
- 50 x 1 Kapsel in perforierten PVC/Aluminium Durchdruck-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17/04/2009

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Fleischfarbendes Kapseloberteil mit dem Aufdruck "R" & fleischfarbendes Kapselunterteil mit dem Aufdruck "3"

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, Art und Dauer 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.

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 placebo-kontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung:

Wenn die Behandlung länger als einige 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 Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder:

Rivastigmin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carbamat-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

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 einige 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.

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).

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). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin Teva 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 kann gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen ist Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika zu geben; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Für Rivastigmin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. An Ratten und Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die embryofetale Entwicklung, außer in für die Mutter toxischen Dosen, beobachtet. 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.

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.

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

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.

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 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).

Tabelle 1*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und	

Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit
Häufig	Verwirrtheit
Häufig	Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz
Häufig	Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Herzerkrankungen	
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen (z.B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie)
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)

Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberfunktionswerte
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Selten	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

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

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühle
Häufig	Ruhelosigkeit
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Gelegentlich	Dystonie

Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelstarre
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Abnormer Gang

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

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	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

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 fort. Wenn Symptome auftraten, dann hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bluthochdruck oder Halluzinationen. Wegen der bekannten vagotonischen Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die Herzfrequenz kann es auch zu Bradykardie und/oder Synkope kommen. In einem Fall wurden 46 mg eingenommen; nach konservativer Behandlung erholte sich der Patient innerhalb von 24 Stunden vollständig.

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: 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 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (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 – 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

Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)				
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
Bewertungsskala	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 – 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
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	2,88 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	3,54 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

²zur 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

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1

Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	
ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ANCOVA 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

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 – 2,7 l/kg.

Metabolisierung

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 und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasmaclearance 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.

Ausscheidung

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ¹⁴C-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.

Ältere Patienten

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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 10^4 -fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *in-vivo* Micronucleus-Test fiel negativ aus.

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 Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
Druckfarbe – Schwarz S-1-17822/S-1-17823
Schellack-Glasur 45%
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- HDPE Tablettenbehältnis mit einem Polypropylenverschluss und mit Folie versiegelt: 250 Kapseln
- 28, 56 oder 112 Kapseln in transparenten PVC/Aluminium Durchdruck-Blisterpackungen
- 50 x 1 Kapsel in perforierten PVC/Aluminium Durchdruck-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17/04/2009

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Orangefarbenes Kapseloberteil mit dem Aufdruck "R" & orangefarbenes Kapselunterteil mit dem Aufdruck "4.5"

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, Art und Dauer 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.

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 placebo-kontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung:

Wenn die Behandlung länger als einige 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 Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder:

Rivastigmin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carbamat-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

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 einige 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.

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).

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). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin Teva 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 kann gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen ist Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika zu geben; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Für Rivastigmin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. An Ratten und Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die embryofetale Entwicklung, außer in für die Mutter toxischen Dosen, beobachtet. 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.

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.

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

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.

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 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).

Tabelle 1*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und	

Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit
Häufig	Verwirrtheit
Häufig	Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz
Häufig	Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Herzerkrankungen	
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen (z.B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie)
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)

Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberfunktionswerte
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Selten	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

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

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühle
Häufig	Ruhelosigkeit
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Gelegentlich	Dystonie

Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelstarre
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Abnormer Gang

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

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	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

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 fort. Wenn Symptome auftraten, dann hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bluthochdruck oder Halluzinationen. Wegen der bekannten vagotonischen Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die Herzfrequenz kann es auch zu Bradykardie und/oder Synkope kommen. In einem Fall wurden 46 mg eingenommen; nach konservativer Behandlung erholte sich der Patient innerhalb von 24 Stunden vollständig.

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: 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 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (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 – 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 – 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
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	2,88 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	3,54 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

²zur 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

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1

Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	
ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ANCOVA 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

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 – 2,7 l/kg.

Metabolisierung

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 und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasmaclearance 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.

Ausscheidung

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ¹⁴C-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.

Ältere Patienten

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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 10^4 -fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *in-vivo* Micronucleus-Test fiel negativ aus.

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 Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine
Drucktinte: - Schwarz S-1-17822/S-1-17823
Schellack-Glasur 45%
Eisen(II)-III-oxid (E172)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- HDPE Tablettenbehältnis mit einem Polypropylenverschluss und mit Folie versiegelt: 250 Kapseln
- 28, 56 oder 112 Kapseln in transparenten PVC/Aluminium Durchdrück-Blisterpackungen
- 50 x 1 Kapsel in perforierten PVC/Aluminium Durchdrück-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17/04/2009

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Orangefarbenes Kapseloberteil mit dem Aufdruck "R" & fleischfarbenes Kapselunterteil mit dem Aufdruck "6"

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, Art und Dauer 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.

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 placebo-kontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung:

Wenn die Behandlung länger als einige 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 Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder:

Rivastigmin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Carbamat-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

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 einige 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.

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).

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). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin Teva 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 kann gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen ist Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika zu geben; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Für Rivastigmin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. An Ratten und Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die embryofetale Entwicklung, außer in für die Mutter toxischen Dosen, beobachtet. 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.

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.

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

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.

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 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).

Tabelle 1*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und	

Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit
Häufig	Verwirrtheit
Häufig	Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz
Häufig	Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Herzerkrankungen	
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen (z.B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie)
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)

Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberfunktionswerte
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Selten	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

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

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühle
Häufig	Ruhelosigkeit
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Gelegentlich	Dystonie

Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Muskelstarre
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Abnormer Gang

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

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	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

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 fort. Wenn Symptome auftraten, dann hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bluthochdruck oder Halluzinationen. Wegen der bekannten vagotonischen Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die Herzfrequenz kann es auch zu Bradykardie und/oder Synkope kommen. In einem Fall wurden 46 mg eingenommen; nach konservativer Behandlung erholte sich der Patient innerhalb von 24 Stunden vollständig.

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: 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 (ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (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 – 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

Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)				
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
Bewertungsskala	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 – 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
ITT + RDO Population	(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	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	2,88 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF Population	(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	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	3,54 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

²zur 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

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

¹ANCOVA 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

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 – 2,7 l/kg.

Metabolisierung

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 und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasmaclearance 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.

Ausscheidung

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ¹⁴C-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.

Ältere Patienten

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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 10^4 -fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *in-vivo* Micronucleus-Test fiel negativ aus.

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 Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur)

Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
Druckfarbe – Schwarz S-1-17822/S-1-17823:
Schellack-Glasur 45%
Eisen(II)-III-oxid (E172)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- HDPE Tablettenbehälter mit Polypropylenverschluss und mit Folie versiegelt: 250 Kapseln
- 28, 56 oder 112 Kapseln in transparenten PVC/Aluminium Durchdruck-Blisterpackungen
- 50 x 1 Kapsel in perforierten PVC/Aluminium Durchdruck-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17/04/2009

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungarn

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Niederlande

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frankreich

Oder:

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29, c.p. 305,
747 70 Opava-Komárov,
Tschechische Republik

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in Module 1.8.1 des Zulassungsantrages beschrieben, sowohl vor Markteinführung als auch während der Vermarktung des Arzneimittels vorhanden und funktionstüchtig ist.

PSURs

Die Intervalle der PSUR-Vorlage für Rivastigmin Teva Hartkapseln sollten sich an den entsprechenden Intervallen des Referenzarzneimittels orientieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Blisterpackung
28 Hartkapseln
50 x 1 Hartkapsel
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

Flaschen
250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Rivastigmin Teva 1,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung – Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**Tablettenbehältnis - Selbstklebendes Papieretikett - Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva Pharma B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/001

EU/1/09/513/002

EU/1/09/513/003

EU/1/09/513/004

EU/1/09/513/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Blisterpackung
28 Hartkapseln
50 x 1 Hartkapsel
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

Flaschen
250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Rivastigmin Teva 3 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterpackung – Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**Tablettenbehältnis - Selbstklebendes Papieretikett - Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/006

EU/1/09/513/007

EU/1/09/513/008

EU/1/09/513/009

EU/1/09/513/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Blisterpackung
28 Hartkapseln
50 x 1 Hartkapsel
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

Flaschen
250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Rivastigmin Teva 4,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterpackung – Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**Tablettenbehältnis - Selbstklebendes Papieretikett - Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Blisterpackung
28 Hartkapseln
50 x 1 Hartkapsel
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

Flaschen
250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Rivastigmin Teva 6 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung – Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**Tablettenbehältnis - Selbstklebendes Papieretikett - Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin Teva 3 mg Hartkapseln

Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin Teva 6 mg Hartkapseln

Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- 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 dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der angeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Rivastigmin Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Rivastigmin Teva beachten?
3. Wie ist Rivastigmin Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivastigmin Teva aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RIVASTIGMIN TEVA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Der Wirkstoff in Rivastigmin Teva ist Rivastigmin.

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

Rivastigmin Teva wird zur Behandlung von Gedächtnisstörungen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit verwendet. Außerdem wird es zur Behandlung von Demenz bei Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON RIVASTIGMIN TEVA BEACHTEN?

Rivastigmin Teva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Rivastigmin Teva), oder einen der sonstigen Bestandteile von Rivastigmin Teva sind, die in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage aufgeführt sind

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

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Rivastigmin Teva ist erforderlich,

- wenn Sie einen unregelmäßigen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen) haben oder schon einmal hatten.
- 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 einige Tage lang kein Rivastigmin Teva eingenommen haben, dürfen Sie Rivastigmin Teva erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Die Anwendung von Rivastigmin Teva bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird nicht empfohlen.

Bei Einnahme von Rivastigmin Teva mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung schwanger werden. Die Einnahme von Rivastigmin Teva sollte in der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Rivastigmin Teva dürfen Sie nicht stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Rivastigmin Teva 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 TEVA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Rivastigmin Teva immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis Rivastigmin Teva 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 Teva einmal mehrere Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Rivastigmin Teva einnehmen.

So nehmen Sie das Medikament ein

- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Rivastigmin Teva einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nehmen Sie Rivastigmin Teva 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 Teva eingenommen haben, als Sie sollten

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

Wenn Sie die Einnahme von Rivastigmin Teva vergessen haben

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Rivastigmin Teva 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 Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Rivastigmin Teva 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.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Patienten von 10)

Häufig (betrifft 1 bis 10 Patienten von 100)

Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Patienten von 1.000)

Selten (betrifft 1 bis 10 Patienten von 10.000)

Sehr selten (betrifft weniger als 1 Patienten von 10.000)

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

Sehr häufig

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

Häufig

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen

- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufgeregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit

Gelegentlich

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

Selten

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

Sehr selten

- 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

- 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

Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit

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

Sehr häufig

- Zittern

Häufig

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamter 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

Gelegentlich

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen

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

Häufig

- Fieber
- Schwere Verwirrung

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bekommen, wenden Sie sich an Ihren Arzt – möglicherweise brauchen Sie ärztliche Hilfe.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben.

5. WIE IST RIVASTIGMIN TEVA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Rivastigmin Teva nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Rivastigmin Teva enthält

Der Wirkstoff ist: Rivastigmin

Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln enthalten 1,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Rivastigmin Teva 3,0 mg Hartkapseln enthalten 3 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln enthalten 4,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Rivastigmin Teva 6,0 mg Hartkapseln enthalten 6 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt - Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Kapselhülle - Titandioxid (E171), Gelatine und Drucktinte Schwarz S-1-17822/S-1-17823 (Schellack-Glasur 45% in Ethanol enthält Eisen(II,III)-oxid (E172), Butan-1-ol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Propylenglycol und Ammoniumhydroxid). Zusätzlich Rivastigmin Teva 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enthalten Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Wie Rivastigmin Teva aussieht und Inhalt der Packung

Hartkapsel

- Rivastigmin Teva 1,5 mg Hartkapseln: Weißes Kapseloberteil mit Aufdruck „R“ und weißes Unterteil mit Aufdruck „1,5“.
- Rivastigmin Teva 3,0 mg Hartkapseln: Fleischfarbenes Kapseloberteil mit Aufdruck „R“ und fleischfarbenes Unterteil mit Aufdruck „3“.
- Rivastigmin Teva 4,5 mg Hartkapseln: Orangefarbenes Kapseloberteil mit Aufdruck „R“ und orangefarbenes Unterteil mit Aufdruck „4,5“.
- Rivastigmin Teva 6,0 mg Hartkapseln: Orangefarbenes Kapseloberteil mit Aufdruck „R“ und fleischfarbenes Unterteil mit Aufdruck „6“.

Rivastigmin Teva Hartkapseln sind in Blisterpackungen mit 28, 56 und 112 Kapseln, perforierten Blisterpackungen mit 50 x 1 Kapsel und Flaschen mit 250 Kapseln verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

Hersteller

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungarn

oder:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Ungarn

oder:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

oder:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Niederlande

oder:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frankreich

Oder:
Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29, c.p. 305,
747 70 Opava-Komárov,
Tschechische Republik

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen