1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rivastigmin-Hormosan 1,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin-Hormosan 3 mg Hartkapseln
Rivastigmin-Hormosan 4,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin-Hormosan 6 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Rivastigminhydrogentartrat entsprechend 1,5 mg Rivastigmin.
Jede Hartkapsel enthält Rivastigminhydrogentartrat entsprechend 3 mg Rivastigmin.
Jede Hartkapsel enthält Rivastigminhydrogentartrat entsprechend 4,5 mg Rivastigmin.
Jede Hartkapsel enthält Rivastigminhydrogentartrat entsprechend 6 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rivastigmin-Hormosan 1,5 mg Hartkapseln
Gelatine-Hartkapseln mit gelb-opakem Ober- und Unterteil gefüllt mit grauweißem Pulver.
Rivastigmin-Hormosan 3 mg Hartkapseln
Gelatine-Hartkapseln mit orange-opakem Ober- und Unterteil gefüllt mit grauweißem Pulver.
Rivastigmin-Hormosan 4,5 mg Hartkapseln
Gelatine-Hartkapseln mit rot-opakem Ober- und Unterteil gefüllt mit grauweißem Pulver.
Rivastigmin-Hormosan 6 mg Hartkapseln
Gelatine-Hartkapseln mit rot-opakem Ober- und orange-opakem Unterteil gefüllt mit grauweißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung
Anfangsdosis
1,5 mg zweimal täglich.

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rivastigmin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

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

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

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

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

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

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle

von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Torsade de Pointes: wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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). Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Rivastigmin kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die in der Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit Rivastigmin behandelt wurden.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	verminderter Appetit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Störungen	
Häufig	Albträume, Agitiertheit, Verwirrtheit, Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen, Somnolenz, Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
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, Erbrechen, Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	gastrointestinale Blutungen, 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, allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie, Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit, Dehydration
Psychiatrische Störungen	
Häufig	Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Ruhelosigkeit, visuelle Halluzinationen, Depression
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung, Bradykinesie, Dyskinesie, Hypokinesie, Zahnradphänomen
Gelegentlich	Dystonie
Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern, AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 4

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

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

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

In Tabelle 3 auf Seite 4 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.
Es wurde eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

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

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

Behandlung
Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weite-

Fortsetzung Tabelle 2

Gefäßerkrankungen	
Häufig Gelegentlich	Hypertonie Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig Häufig	Übelkeit, Erbrechen Durchfall, Bauchschmerzen und Dyspepsie, gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig Nicht bekannt	Hyperhidrose Allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig Häufig	Stürze Müdigkeit und Asthenie, Gangstörungen, Parkinsongang

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

re Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 – 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 auf Seite 5 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.

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 in Tabelle 5 auf Seite 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die glo-

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

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]	

[1] ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.
[2] Zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

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 ± SD	**1,0 ± 9,2**	−2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 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 ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	**2,6 ± 9,4**	−1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	−0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73[1]		2,14[1]	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

bale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimers Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

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).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa 36 % ± 13 %. Die Einnahme von Rivastigmin 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.

Biotransformation
Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (unter 10%). *In-vitro*-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die 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.

Elimination
Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ^{14}C-Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90 %) innerhalb von 24 Stunden. Weni-

ger als 1 % der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

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

Besondere Patientengruppen

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 cholinerger 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. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung:
mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]

Kapselhülle:
Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Bei 3 mg, 4,5 mg und 6 mg zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus transparenter PVC/PE/PVDC – Aluminiumfolie. Jede Packung enthält 56 oder 112 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69/47 87 30
Fax: 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

76700.00.00
76701.00.00
76702.00.00
76703.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Oktober 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt