

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Rivastigmin-ratiopharm®
4,6 mg/24 Stunden transdermales
Pflaster****Rivastigmin-ratiopharm®
9,5 mg/24 Stunden transdermales
Pflaster****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Rivastigmin-ratiopharm®
4,6 mg/24 Stunden transdermales
Pflaster**

Jedes transdermale Pflaster setzt pro 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei. Jedes transdermale Pflaster von 5 cm² Größe enthält 9 mg Rivastigmin.

**Rivastigmin-ratiopharm®
9,5 mg/24 Stunden transdermales
Pflaster**

Jedes transdermale Pflaster setzt pro 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei. Jedes transdermale Pflaster von 10 cm² Größe enthält 18 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster.

Das Arzneimittel ist ein rundes, transdermales Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Diese Schichten setzen sich zusammen aus einer Trägerschicht, Wirkstoffmatrix (Acryl), die den Wirkstoff enthält, Klebmatrix (Silikon) sowie einer rechteckigen Schutzfolie.

Die Außenseite der Trägerschicht ist transparent, weiß und wie folgt mit schwarzer Drucktinte beschriftet:

**Rivastigmin-ratiopharm®
4,6 mg/24 Stunden transdermales
Pflaster**

Rivastigmin 4,6 mg/24 h

**Rivastigmin-ratiopharm®
9,5 mg/24 Stunden transdermales
Pflaster**

Rivastigmin 9,5 mg/24 h

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz. **Rivastigmin-ratiopharm®** wird angewendet bei Erwachsenen.

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 besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Wie jede Therapie bei Demenz-Patienten darf eine Therapie mit Rivastigmin nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die die regelmäßige Anwendung der Medikation gewährleistet und die Behandlung überwacht.

Dosierung

Transdermale Pflaster	Rivastigmin-Freisetzung innerhalb 24 Stunden in vivo
Rivastigmin-ratiopharm® 4,6 mg/24 Stunden	4,6 mg
Rivastigmin-ratiopharm® 9,5 mg/24 Stunden	9,5 mg

Anfangsdosis

Die Einleitung der Behandlung erfolgt mit 4,6 mg/24 Stunden.

Erhaltungsdosis

Nach mindestens vierwöchiger Behandlung, und wenn diese Dosis nach Einschätzung des behandelnden Arztes gut vertragen wird, sollte diese Dosis auf die empfohlene tägliche wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden erhöht werden. Diese sollte solange angewendet werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht.

Dosiserhöhung

9,5 mg/24 Stunden ist die empfohlene tägliche wirksame Dosis. Diese sollte solange angewendet werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Wenn die Dosis von 9,5 mg/24 Stunden gut vertragen wird, und nur nach einer Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten, kann der behandelnde Arzt in Betracht ziehen, die Dosis bei Patienten, die eine deutliche kognitive Verschlechterung (z.B. Verringerung des MMSE) und/oder einen funktionellen Rückgang (basierend auf der Beurteilung durch einen Arzt) gezeigt haben, während sie mit der empfohlenen täglichen wirksamen Dosis von 9,5 mg/24 Stunden behandelt wurden, auf 13,3 mg/24 Stunden zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.1).

Der klinische Nutzen von Rivastigmin sollte regelmäßig überprüft werden. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, falls eine therapeutische Wirkung bei der optimalen Dosis nicht mehr nachweisbar ist.

Falls gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, ist die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome zeitweise zu unterbrechen. Wenn die Unterbrechung nicht länger als drei Tage dauerte, kann die Behandlung mit dem transdermalen Pflaster in unveränderter Dosierung fortgeführt werden. Andernfalls ist die Behandlung mit 4,6 mg/24 Stunden wiederaufzunehmen.

Umstellung von Kapseln oder Lösung zum Einnehmen auf transdermale Pflaster

Basierend auf einer zwischen oralem und transdermalen Rivastigmin vergleichbaren Exposition (siehe Abschnitt 5.2) können Patienten, die zuvor mit Rivastigmin Hartkapseln oder Rivastigmin Lösung zum Einnehmen behandelt wurden, nach folgendem Schema auf **Rivastigmin-ratiopharm®** transdermale Pflaster umgestellt werden:

- Patienten mit einer Tagesdosis von 3 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/

24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.

- Patienten mit einer Tagesdosis von 6 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer stabilen und gut vertragenen Tagesdosis von 9 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden. Ist die orale Dosis von 9 mg pro Tag nicht stabil oder wird sie nicht gut vertragen, wird eine Umstellung auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster empfohlen.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 12 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.

Nach der Umstellung auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster sollte, vorausgesetzt diese werden nach einer mindestens vierwöchigen Behandlung gut vertragen, auf die empfohlene wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden erhöht werden.

Es wird empfohlen, das erste transdermale Pflaster am Tag nach der letzten oralen Dosis aufzubringen.

Besondere Patientengruppen

- **Kinder und Jugendliche:** Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von **Rivastigmin-ratiopharm®** bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren.
- **Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg:** Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg bei einer Dosistitration oberhalb der empfohlenen wirksamen Dosis von 9,5 mg/24 Stunden (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen kann wahrscheinlicher sein.
- **Leberinsuffizienz:** Aufgrund der erhöhten Exposition bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, wie sie auch mit den oralen Darreichungsformen beobachtet wurde, sollten die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden. Bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen können mehr dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Besondere Vorsicht ist bei der Titration dieser Patienten geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- **Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Transdermale Pflaster sind einmal täglich auf saubere, trockene, unbehaarte, intakte gesunde Haut im oberen oder unteren Rückenbereich, Oberarm oder Brustkorb aufzukleben, und zwar an einer Stelle ohne Reibung durch eng anliegende Kleidungsstücke. Es wird nicht empfohlen, das transdermale Pflaster auf den Oberschenkel oder Bauchbereich aufzukleben, da dort die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin vermindert ist.

Das transdermale Pflaster soll nicht auf gerötete, gereizte oder verletzte Haut aufgebracht werden. Zur Minimierung des möglichen Risikos von Hautreizungen ist es zu vermeiden, innerhalb von 14 Tagen ein Pflaster mehrmals auf dieselbe Stelle aufzukleben.

Patienten und Pflegepersonen sollten über wichtige Anwendungshinweise aufgeklärt werden:

- Das Pflaster vom Vortag muss jeden Tag vor dem Aufkleben eines neuen Pflasters entfernt werden (siehe Abschnitt 4.9).
- Nach 24 Stunden ist das Pflaster durch ein neues zu ersetzen. Es darf jeweils nur ein Pflaster zur gleichen Zeit getragen werden (siehe Abschnitt 4.9).
- Das Pflaster ist mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche kräftig anzudrücken, bis die Ränder sicher kleben.
- Falls sich das Pflaster löst, sollte für den Rest des Tages ein neues aufgebracht werden. Am nächsten Tag sollte es dann zur gleichen Zeit wie üblich ersetzt werden.
- Das Pflaster kann in allen Alltagssituationen getragen werden, auch beim Duschen/Baden und bei heißem Wetter.
- Das Pflaster sollte externen Hitzequellen (z.B. übermäßiges Sonnenlicht, Sauna, Solarium) nicht über einen langen Zeitraum ausgesetzt werden.
- Das Pflaster darf nicht in Stücke geschnitten werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Reaktionen an der Applikationsstelle in der Vorgeschichte, die auf eine allergische Kontaktdermatitis unter Anwendung von Rivastigmin Pflastern schließen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu, insbesondere im Anschluss an die Dosissteigerung. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, ist sie mit 4,6 mg/24 Stunden wieder aufzunehmen.

Unsachgemäße Anwendung des Arzneimittels und Dosierungsfehler, die zu einer Überdosierung führen

Die unsachgemäße Anwendung des Arzneimittels und Dosierungsfehler mit Rivastigmin transdermalen Pflastern führten zu schweren Nebenwirkungen; in einigen Fällen war eine Hospitalisierung erforderlich und in seltenen Fällen kam es zu Todesfällen (siehe Abschnitt 4.9). Die häufigsten Fälle von unsachgemäßer Anwendung des Arzneimittels und Dosierungsfehlern betrafen das Nicht-Entfernen des alten Pflasters beim Aufbringen eines neuen und die Anwendung mehrerer Pflaster gleichzeitig. Patienten und ihre Pflegepersonen müssen über die wichtigen Anwendungshinweise

für Rivastigmin transdermales Pflaster aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind dosisabhängig und können bei Therapiebeginn und/oder Dosissteigerungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten mit Anzeichen einer Dehydrierung infolge anhaltenden Erbrechens oder Durchfalls können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und einer Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie behandelt werden, wenn der Flüssigkeitsmangel erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwerwiegende Folgen haben.

Gewichtsverlust

Patienten mit Alzheimer-Demenz verlieren unter der Behandlung mit Cholinesterasehemmern wie Rivastigmin möglicherweise an Gewicht. Während der Behandlung mit **Rivastigmin-ratiopharm®** transdermalen Pflastern sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Andere Nebenwirkungen

Rivastigmin-ratiopharm® transdermale Pflaster sind in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht zu verschreiben:

- Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Störungen der Erregungsleitung (sinuatrialer oder atrioventrikulärer Block, siehe Abschnitt 4.8)
- Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen, da Rivastigmin die Magensäuresekretion erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.8)
- Patienten mit Neigung zu Harnstauung und Krampfanfällen, da Cholinomimetika diese auslösen oder verstärken können
- Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung in der Vorgeschichte.

Hautreaktionen an der Applikationsstelle

Es können durch Rivastigmin Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend aufgeklärt werden.

Diese Reaktionen selbst sind kein Hinweis auf eine Sensibilisierung. Rivastigmin Pflaster können jedoch zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

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

Patienten mit Reaktionen an der Applikationsstelle, die auf eine Kontaktdermatitis hinweisen und die weiterhin mit Rivastigmin behandelt werden müssen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter engmaschiger ärztlicher Überwachung

auf eine Behandlung mit Rivastigmin zum Einnehmen umgestellt werden. Unter Umständen können Patienten, die durch die Pflasteranwendung gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner anderen Darreichungsform mehr anwenden.

Nach der Marktzulassung wurden seltene Fälle von Patienten mit allergischer Dermatitis (disseminiert) gemeldet, die unabhängig von der Art der Anwendung von Rivastigmin (oral, transdermal) auftraten. In diesen Fällen ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Rivastigmin kann extrapyramidale Symptome verschlimmern oder induzieren.

Nach Handhabung eines **Rivastigmin-ratiopharm®** transdermalen Pflasters ist der Kontakt mit den Augen zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Die Hände sind nach dem Entfernen des Pflasters mit Seife und Wasser zu waschen. Im Fall eines Kontakts mit den Augen oder wenn die Augen nach der Handhabung des Pflasters rot werden, ist unverzüglich mit viel Wasser zu spülen und medizinischer Rat einzuholen, falls die Symptome nicht zurückgehen.

Besondere Patientengruppen:

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.2). Bei diesen Patienten ist die Dosis vorsichtig zu steigern und auf Nebenwirkungen zu achten (z.B. übermäßige Übelkeit oder Erbrechen). Beim Auftreten dieser Nebenwirkungen ist zu erwägen, die Erhaltungsdosis auf das 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster zu reduzieren.
- Patienten mit Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten. Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit sollen genau eingehalten werden. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht. Besondere Vorsicht ist bei der Titration dieser Patienten geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit transdermalen Rivastigmin Pflastern durchgeführt.

Aufgrund seiner Eigenschaft als Cholinesterasehemmer verstärkt Rivastigmin möglicherweise während der Anästhesie die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika ist möglich.

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

Die gleichzeitige Gabe von Rivastigmin und häufig verschriebenen Arzneimitteln wie Antazida, Antiemetika, Antidiabetika, zentral wirksamen Antihypertensiva, Betablockern, Kalziumantagonisten, inotropen Wirkstoffen, Angina-pectoris-Therapeutika, nicht steroidal Antiphlogistika, Östrogenen, Analgetika, Benzodiazepinen und Antihistaminika war nicht mit Veränderungen der Kinetik von Rivastigmin oder einem erhöhten Risiko für klinisch relevante unerwünschte Wirkungen assoziiert.

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

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 angewendet 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 und Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die embryofetale Entwicklung, außer in für die Mutter toxischen Dosen, beobachtet.

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 Synkopen und Delirium hervorrufen. Folglich hat Rivastigmin einen 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
Hautreaktionen an der Applikationsstelle (üblicherweise gering- bis mittelgradiges Erythem an der Applikationsstelle) sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Rivastigmin transdermalem Pflaster. Die nächst häufigen Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, einschließlich Übelkeit und Erbrechen.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Arzneimittelreaktionen aufgeführt, die bei 854 Alzheimer-Patienten auftraten, die im Rahmen von randomisierten, doppelblinden, placebo- und wirkstoffkontrollierten klinischen Studien zu Rivastigmin transdermalen Pflastern für die Dauer von 24 bis 48 Wochen behandelt wurden und aus Daten nach der Markteinführung.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwendung höherer Dosen als 13,3 mg/24 Stunden traten in der oben genannten placebokontrollierten Studie Schlaflosigkeit und Herzversagen häufiger auf als unter 13,3 mg/24 Stunden oder Placebo, was auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hindeutet. Unter Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermale Pflaster traten die Ereignisse jedoch nicht häufiger auf als unter Placebo.

Folgende Nebenwirkungen sind lediglich unter Rivastigmin Hartkapseln und Lösung zum Einnehmen beobachtet worden und nicht in den klinischen Studien zu Rivastigmin transdermalen Pflastern: Schläfrigkeit, Unwohlsein, Verwirrtheit, vermehrtes Schwitzen (häufig); Duodenalulcera, Angina pectoris (selten); gastrointestinale Blutungen (sehr selten); einzelne Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (nicht bekannt).

Hautreizung

In einer 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden bei jedem Termin die Hautreaktionen anhand einer Hautirritationsskala gemessen, auf der das Ausmaß von Erythem, Ödem, Abschuppung, Fissuren, Pruritus und Schmerzen/Stechen/Brennen an der Applikationsstelle gemessen wurde. Das am häufigsten beobachtete Symptom war eine Hautrötung, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle innerhalb von 24 Stunden abklang. In der 24-wöchigen Doppelblindstudie waren die häufigsten Symptome auf der Hautirritationsskala unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster ein sehr leichtes (21,8%), leichtes (12,5%) oder mittelgradiges (6,5%) Erythem sowie

sehr leichter (11,9%), leichter (7,3%) oder mittelgradiger (5,0%) Pruritus. Die am häufigsten beobachteten schweren Symptome unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster waren Pruritus (1,7%) und Erythem (1,1%). Die meisten Hautreaktionen waren auf die Applikationsstelle beschränkt und führten lediglich bei 2,4% der Patienten in der Gruppe unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster zum vorzeitigen Abbruch.

In einer 48-wöchigen aktiv-kontrollierten klinischen Studie wurden Fälle mit Hautreizungen von Patienten oder Pflegepersonal als unerwünschte Wirkungen dokumentiert. Die am häufigsten berichteten Hautreizungen während der ersten 24 Wochen der doppelblinden Phase mit Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster bzw. Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster, waren Erytheme an der Applikationsstelle (5,7% vs. 4,6%) und Pruritus an der Applikationsstelle (3,6% vs. 2,8%). Der Prozentsatz verringerte sich bei den Behandlungsgruppen mit Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster und bei Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster mit der Zeit (> 24 Wochen): Erytheme an der Applikationsstelle (0,8% vs. 1,6%) bzw. Pruritus an der Applikationsstelle (0,4% vs. 1,2%). Pruritus an der Applikationsstelle führte zum Therapieabbruch bei 1,1% der Patienten jeder Behandlungsgruppe während der gesamten 48-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Reaktionen an der Applikationsstelle waren meist leicht bis mäßig in der Ausprägung und wurden von weniger als 2% der Patienten als schwerwiegend eingestuft.

Ein direkter Vergleich zur Beurteilung der Hautreizungsereignisse, über die in jeder dieser Studien berichtet wurde, ist aufgrund der Unterschiede der angewendeten Methoden zur Datenerhebung nicht möglich.

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 von oralem Rivastigmin 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 Bronchialsekre-

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit, verminderter Appetit
Nicht bekannt	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angst, Depression, Delirium, Agitiertheit
Gelegentlich	Aggression
Nicht bekannt	Halluzinationen, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Synkope, Schwindel
Gelegentlich	Psychomotorische Überaktivität
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome
Nicht bekannt	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung, Krampfanfälle, Tremor
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Bradykardie
Nicht bekannt	AV-Block, Vorhofflimmern, Tachykardie, Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen
Gelegentlich	Magenulcera
Nicht bekannt	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis, erhöhte Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus, Erythem, Urtikaria, Hautbläschen, allergische Dermatitis (disseminiert), Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Hautreaktionen an der Applikationsstelle (z. B. Erythem, Pruritus, Ödem, Dermatitis, Irritation), asthenische Erscheinungen (z. B. Abgeschlagenheit, Kraftlosigkeit), Fieber, Gewichtsabnahme
Selten	Stürze

tionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einhergehend.

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. Überdosierung mit Rivastigmin transdermalem Pflaster resultierend aus unsachgemäßer Anwendung/von Dosierungsfehlern (gleichzeitige Anwendung von mehreren Pflastern) wurde nach Markteinführung berichtet und selten in klinischen Studien.

Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 3,4 Stunden hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, alle vorhandenen Rivastigmin transdermalen Pflaster abzunehmen und in den nächsten 24 Stunden kein weiteres transdermales Pflaster aufzubringen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Bei anderen unerwünschten Wirkungen ist gegebenenfalls symptomatisch zu behandeln.

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; Antidementiva; 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 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 orales Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit oralem Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei Hemmung der AChE-Aktivität.

Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit der transdermalen Rivastigmin Pflaster bei Patienten mit Alzheimer-Demenz wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, pivotalen Studie von 24 Wochen Dauer sowie einer anschließenden nicht verblindeten Verlängerungsstudie und einer 48-wöchigen doppelblinden Vergleichsstudie untersucht.

24-wöchige placebokontrollierte Studie

Die untersuchten Patienten der placebokontrollierten Studie hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 20. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte mit Hilfe voneinander unabhängiger Messverfahren, die im Laufe des 24-wöchigen Behandlungszeitraums regelmäßig angewendet wurden. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, eine umfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, eine von der Betreuungsperson

vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie Körperpflege, Nahrungsaufnahme, Bekleidung, Haushaltsarbeiten wie Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit sowie die Erledigung von Geldangelegenheiten). Die Ergebnisse aller drei Messverfahren nach 24 Wochen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Patienten mit klinisch relevantem Ansprechen in der 24-wöchigen placebokontrollierten Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde vorab definiert als Verbesserung um mindestens vier Punkte auf der ADAS-Cog-Skala, dabei keine Verschlechterung auf der ADCS-CGIC und keine Verschlechterung auf der ADCS-ADL.

Wie die Modellierung mit Hilfe eines Kompartimentmodells zeigt, führen die transdermalen Pflaster mit einer Freisetzung von 9,5 mg/24 Stunden zu einer Wirkstoffexposition ähnlich einer oralen Dosis von etwa 12 mg/Tag.

48-wöchige aktiv-kontrollierte Vergleichsstudie

Die untersuchten Patienten der aktiv kontrollierten Vergleichsstudie hatten einen initialen MMSE-Wert von 10 bis 24. Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit des 13,3 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters mit dem 9,5 mg/24 Stunden transdermalen Pflaster während der 48-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase bei Alzheimer-Patienten, die einen funktionellen und kognitiven Rückgang nach einer initialen 24- bis 48-wöchigen offenen Behandlungsphase gezeigt hatten, während sie mit einer Erhaltungsdosis von 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster behandelt wurden. Der funktionelle Rückgang wurde durch den Prüfarzt bewertet und der kognitive Rückgang wurde als eine Verringerung des MMSE-Wertes um > 2 Punkte zum vorhergehenden Besuch oder eine Verringerung um > 3 Punkte zum Ausgangswert definiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte mit Hilfe des ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit) und des ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living), die instrumentale Aktivitäten bewerten wie Umgang mit Finanzen, Zubereiten von Mahlzeiten, Einkaufen, Orientierungsfähigkeit und die Fähigkeit unbeaufsichtigt zu bleiben. Die Ergebnisse der zwei Messverfahren nach 48 Wochen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

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

Tabelle 2

	Rivastigmin transdermale Pflaster 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin Hartkapseln 12 mg/Tag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-Population			
ADAS-Cog			
Mittlerer Ausgangswert ± SD	(n = 248) 27,0 ± 10,3	(n = 253) 27,9 ± 9,4	(n = 281) 28,6 ± 9,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	– 0,6 ± 6,4	– 0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,005 ^{*1}	0,003 ^{*1}	
ADCS-CGIC			
Mittlere Wert ± SD	(n = 248) 3,9 ± 1,20	(n = 253) 3,9 ± 1,25	(n = 278) 4,2 ± 1,26
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,010 ^{*2}	0,009 ^{*2}	
ADCS-ADL			
Mittlerer Ausgangswert ± SD	(n = 247) 50,1 ± 16,3	(n = 254) 49,3 ± 15,8	(n = 281) 49,2 ± 16,0
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	– 0,1 ± 9,1	– 0,5 ± 9,5	– 2,3 ± 9,4
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,013 ^{*1}	0,039 ^{*1}	

* p ≤ 0,05 im Vergleich zu Placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

¹ ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert als einer Kovariablen; eine negative Veränderung des ADAS-Cog zeigt eine Verbesserung an. Beim ADCS-ADL entspricht eine positive Veränderung einer Verbesserung.

² CMH-Test (van-Elteren-Test) mit Blockbildung nach Land. ADCS-CGIC-Scores < 4 zeigen eine Verbesserung an.

Tabelle 3

	Patienten mit klinisch signifikantem Ansprechen (%)		
	Rivastigmin transdermale Pflaster 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmin Kapseln 12 mg/Tag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-Population			
Um mindestens 4 Punkte verbesserter ADAS-Cog ohne Verschlechterung bei ADCS-CGIC und ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,037 [*]	0,004 [*]	

* p ≤ 0,05 im Vergleich zu Placebo

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Rivastigmin aus transdermalen Pflastern verläuft langsam. Nach der ersten Dosis sind nachweisbare Plasmaspiegel nach einer Verzögerung von 0,5 bis 1 Stunde festzustellen. Die C_{max} wird nach 10 bis 16 Stunden erreicht. Nach dem Spitzenwert sinkt der Plasmaspiegel über den Rest des 24-stündigen Applikationsintervalls langsam ab. Nach wiederholter Gabe (wie im Steady-State) nimmt der Plasmaspiegel nach dem Wechsel des transdermalen Pflasters zunächst noch durchschnittlich 40 Minuten lang leicht ab. Danach wird aus dem neuen transdermalen Pflaster mehr Wirkstoff aufgenommen als eliminiert, und der Plasmaspiegel steigt wieder an, um nach rund 8 Stunden einen neuen Höchststand zu erreichen. Im Steady-State beträgt der minimale Spiegel etwa 50 % des Spitzenspiegels. Bei der oralen Verabreichung hingegen fällt die Konzentration zwischen zwei Einnahmezeitpunkten

auf nahezu Null. Die Exposition mit Rivastigmin (C_{max} und AUC) stieg bei der Dosissteigerung von 4,6 mg/24 Stunden auf 9,5 mg/24 Stunden zwar weniger stark an als bei der oralen Formulierung, aber dennoch überproportional um den Faktor 2,6. Der Fluktuationsindex (FI), eine Messgröße für die relative Differenz zwischen Spitzen- und Talspiegel ((C_{max} – C_{min})/C_{Durchschnitt}), hatte für 4,6 mg/24 Stunden transdermale Rivastigmin Pflaster und 9,5 mg/24 Stunden transdermale Rivastigmin Pflaster den Wert 0,58 bzw. 0,77, was einer wesentlich geringeren Fluktuation zwischen Tiefst- und Höchstkonzentration entspricht als bei oraler Einnahme (FI = 3,96 bei 6 mg/Tag bzw. 4,15 bei 12 mg/Tag).

Die Rivastigmin-Dosis, die aus dem transdermalen Pflaster über 24 Stunden (mg/24 Stunden) freigesetzt wird, kann hinsichtlich der Plasmakonzentration über 24 Stunden nicht direkt mit der aus der Kapsel freigesetzten Menge (mg) verglichen werden.

Tabelle 4

Population/Besuch		Rivastigmin Pflaster 15 cm ² N = 265		Rivastigmin Pflaster 10 cm ² N = 271		Rivastigmin Pflaster 15 cm ²		Rivastigmin Pflaster 10 cm ²
		n	Mittelwert	n	Mittelwert	DLSM	95 % KI	p-Wert
ADAS-Cog								
LOCF	Ausgangswert	264	34,4	268	34,9			
	DB-Woche 48 Wert	264	38,5	268	39,7			
	Veränderung	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Ausgangswert	265	27,5	271	25,8			
	Woche 48 Wert	265	23,1	271	19,6			
	Veränderung	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

KI – Konfidenzintervall.

DLSM – difference in least square means. LOCF – Last Observation Carried Forward.

ADAS-cog scores: Eine negative Differenz bei DLSM zeigt eine größere Verbesserung bei Rivastigmin 15 cm² im Vergleich zu Rivastigmin 10 cm².ADCS-IADL scores: Eine positive Differenz bei DLSM zeigt eine größere Verbesserung bei Rivastigmin 15 cm² im Vergleich zu Rivastigmin 10 cm².

N ist die Anzahl der Patienten mit einer Bewertung des Ausgangswertes (letzte Bewertung in der initialen offenen Phase) und mit mindestens 1 Bewertung nach dem Ausgangswert (für den LOCF). DLSM, 95 % KI, und p-Wert basieren auf dem ANCOVA (Analyse der Kovarianz) Model, das für das Land und den Ausgangswert des ADAS-cog score angepasst wurde.

* p < 0,05

Quelle: Studie D2340 – Tabelle 11–6 und Tabelle 11–7

Die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter nach einer Einzeldosis Rivastigmin (bezogen auf Dosis/kg Körpergewicht) betrug 43 % (C_{max}) bzw. 49 % ($AUC_{0-24 h}$) beim transdermalen Pflaster und 74 % bzw. 103 % nach Einnahme. Die Variabilität von Patient zu Patient in einer Studie im Steady-State bei Alzheimer-Demenz betrug nach Anwendung des transdermalen Pflasters maximal 45 % (C_{max}) bzw. 43 % ($AUC_{0-24 h}$), bei Gabe der oralen Form hingegen 71 % bzw. 73 %.

Bei Alzheimer-Patienten war außerdem ein Zusammenhang zwischen Wirkstoffexposition im Steady-State (Rivastigmin und sein Metabolit NAP226-90) und dem Körpergewicht festzustellen. Verglichen mit einem 65 kg schweren Patienten, wäre die Rivastigmin-Konzentration im Steady-State bei einem Patienten mit 35 kg Körpergewicht etwa doppelt so hoch, bei einem Patienten mit 100 kg halb so hoch. Die Auswirkungen des Körpergewichts auf die Wirkstoffexposition machen besondere Vorsicht bei der Dosissteigerung bei Patienten mit sehr niedrigem Körpergewicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Exposition (AUC_{∞}) gegenüber Rivastigmin (und seinem Metaboliten NAP226-90) war am höchsten, wenn das transdermale Pflaster auf den oberen Rückenbereich, den Brustkorb oder den Oberarm aufgeklebt wurde, und um rund 20 bis 30 % erniedrigt, wenn das Pflaster sich auf Bauch oder Oberschenkel befand.

Eine relevante Kumulation von Rivastigmin oder seinem Metaboliten NAP226-90 im Plasma von Alzheimer-Patienten war nicht festzustellen, außer dass die Plasmaspiegel am zweiten Tag in der Pflaster-Gruppe höher waren als am ersten.

Verteilung

Rivastigmin wird schwach an Plasmaproteine gebunden (zu rund 40 %). Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin wird rasch und weitgehend abgebaut; die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt nach Entfernung des transdermalen Pflasters rund 3,4 Stunden. Die Elimination wird durch die Resorptionsrate begrenzt („Flip-Flop-Kinetik“), was auch erklärt, warum die $t_{1/2}$ nach Applikation des transdermalen Pflasters (3,4 h) länger ist als nach oraler oder intravenöser Gabe (1,4–1,7 h). Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse zum Metaboliten NAP226-90. *In vitro* zeigt der Metabolit eine minimal inhibierende Wirkung auf Acetylcholinesterase (< 10 %). *In-vitro*-Ergebnisse und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin betrug 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. Dieser Rückgang deckt sich mit der nicht linearen, überproportional verlaufenden Pharmakokinetik von Rivastigmin infolge der Sättigung der Eliminationswege.

Das Verhältnis der AUC_{∞} von Metabolit zu Ausgangssubstanz betrug bei der Anwendung von transdermalen Pflaster etwa 0,7 gegenüber 3,5 nach oraler Verabreichung, was darauf hindeutet, dass nach dermalen Verabreichung wesentlich weniger metabolisiert wurde als nach oraler Einnahme. Dass bei Anwendung des transdermalen Pflasters weniger NAP226-90 gebildet wird als nach oraler Einnahme, ist vermutlich auf den fehlenden Einfluss der präsystemischen Verstoffwechselung (hepatischer First-Pass) zurückzuführen.

Elimination

Spuren von Rivastigmin werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden; der Hauptweg der Elimination nach Applikation des transdermalen Pflasters ist die renale Ausscheidung der Metaboliten. Nach oraler

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.

Ältere Patienten

Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Rivastigmin-Exposition von Alzheimer-Patienten, die mit transdermalen Rivastigmin Pflastern behandelt wurden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde keine Studie mit transdermalen Rivastigmin Pflastern speziell bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Bei oraler Einnahme lag die C_{max} von Rivastigmin bei Patienten mit gering- bis mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion rund 60 % höher, die AUC von Rivastigmin war mehr als doppelt so hoch wie bei Gesunden.

Nach einer einzelnen Dosis von 3 mg oder 6 mg war bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (n = 10, Child-Pugh-Kriterien 5–12, Biopsie-Nachweis) die mittlere orale Rivastigmin-Clearance etwa 46–63 % niedriger als bei gesunden Probanden (n = 10).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine Studie mit transdermalen Rivastigmin Pflastern speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Basierend auf Populationsanalysen zeigte die Kreatinin-Clearance keine eindeutigen Effekte auf die Steady-State-Konzentration von Rivastigmin oder seiner Metaboliten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter oraler und topischer Gabe bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Minischweinen wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund

der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies war die orale und topische Gabe im Rahmen der Tierstudien nur begrenzt möglich.

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 104-Fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus.

In Studien zur oralen und topischen Gabe an Mäuse und zur oralen Gabe an Ratten wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden. Die Exposition gegenüber Rivastigmin und seinen Metaboliten entsprach etwa der nach Anwendung der Höchstdosis Rivastigmin Kapseln bzw. transdermalen Pflastern beim Menschen.

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. Spezifische dermatologische Studien an trächtigen Tieren sind nicht durchgeführt worden.

Die Rivastigmin transdermalen Pflaster wirkten nicht phototoxisch. In weiteren Studien zur dermalen Toxizität wurde eine leichte Irritation der Haut der Labortiere, einschließlich der Kontrolltiere, beobachtet. Dies könnte darauf hindeuten, dass Rivastigmin transdermale Pflaster bei den Patienten ein leichtes Erythem induzieren können. Bei der Applikation ins Auge von Kaninchen im Rahmen von Studien zur Reizwirkung am Auge verursachte Rivastigmin eine Rötung und Schwellung der Bindehaut, Trübungen der Hornhaut und Miosis über eine Dauer von sieben Tagen. Der Patient/seine Pflegeperson muss daher nach jeglicher Handhabung der Pflaster vermeiden, die Augen zu berühren (siehe Abschnitt 4.4).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerschicht
Polyesterfilm
Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm

Wirkstoffmatrix
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure] (62:32:6)
Poly(butylmethacrylat-co-methylmethacrylat) (80:20)

Klebmatrix
Silikonkleberschicht

Drucktinte
Schwarze Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Um die Haftfähigkeit des transdermalen Pflasters nicht zu beeinträchtigen, dürfen auf die Stelle, auf die das Pflaster aufgebracht werden soll, zuvor keine Cremes, Lotionen oder Puder aufgetragen werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Transdermales Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Material der Primärverpackung
Rivastigmin-ratiopharm® transdermale Pflaster sind einzeln in kindergesicherten Beuteln verpackt, die aus einem mehrfach laminierten Verbundwerkstoff aus Papier/Polyethylenterephthalat (PET)/Aluminium/Polyacrylnitril (PAN) bestehen. Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Material der Umverpackung
Die Beutel sind in einer Schachtel verpackt. Erhältlich in Packungen mit 30, 60 und 90 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach dem Gebrauch sind die transdermalen Pflaster in der Mitte zu falten (Haftseite nach innen), in den Verpackungsbeutel zu stecken und sicher, außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern, zu entsorgen. Gebrauchte und ungebrauchte transdermale Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen oder in der Apotheke abzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Rivastigmin-ratiopharm®
4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
85666.00.00

Rivastigmin-ratiopharm®
9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
85667.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Rivastigmin-ratiopharm® transdermales Pflaster

Im Jahr 2011 wurde für *Rivastigmin-ratiopharm® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster* eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 51 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Exelon 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster nach Einfachgabe (single dose) durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Rivastigmin nach Einmalgabe von einem *Rivastigmin-ratiopharm® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster* bzw. Exelon® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster.

	<i>Rivastigmin-ratiopharm® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat Exelon® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	7,55 ± 3,13	7,52 ± 2,90
t_{max} [h]	10,8 ± 2,3	10,6 ± 2,2
$AUC_{0-\tau}$ [h × ng/ml]	134,43 ± 48,37	132,87 ± 47,51

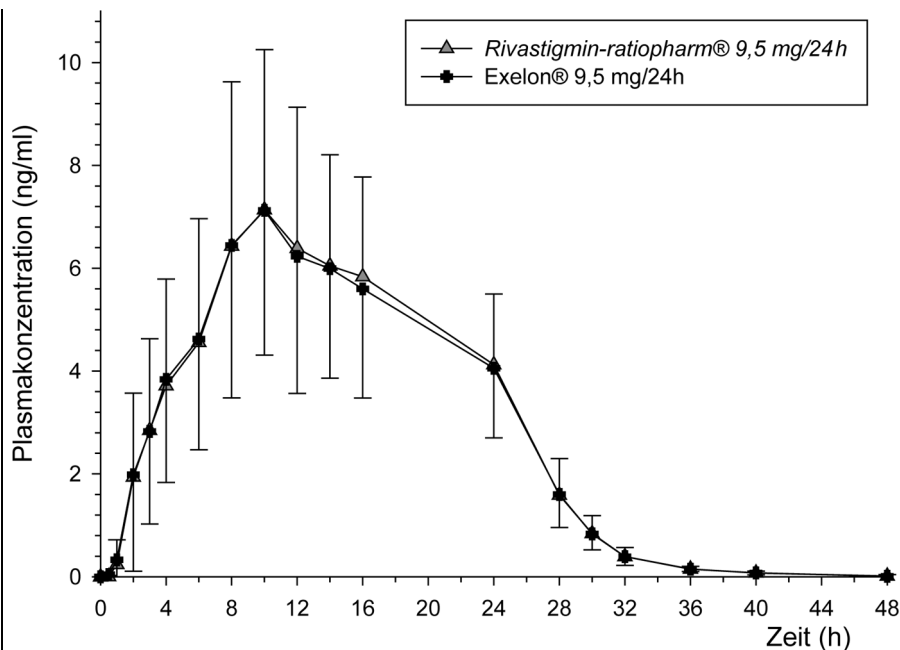
C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Rivastigmin-ratiopharm® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster* im Vergleich zum Referenzpräparat Exelon 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster beträgt **101,5 %** ($AUC_{0-\tau}$) bzw. **100,6 %** (C_{max}) (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.



Mittelwerte der Plasmakonzentration von Rivastigmin nach Einmalgabe von einem *Rivastigmin-ratiopharm® 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster* bzw. Exelon 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster.