Rivastigmin 1A Pharma 13,3 mg/24 Stunden-transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes transdermale Pflaster setzt pro 24 Stunden 13,3 mg Rivastigmin frei.
Jedes transdermale Pflaster von 15 cm^2 Größe enthält 27 mg Rivastigmin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

[4,6 mg]

Jedes transdermale Pflaster ist ein dünnes Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Die Außenseite der Trägerschicht ist beige und beschriftet mit „RIV 4.6 mg/24 h“

[9,5 mg]

Jedes transdermale Pflaster ist ein dünnes Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Die Außenseite der Trägerschicht ist beige und beschriftet mit „RIV 9.5 mg/24 h“

[13,3 mg]

Jedes transdermale Pflaster ist ein dünnes Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Rundes 15 cm^2 transdermales therapeutisches System, Trägerschicht (beige), klebende, doppelschichtige Matrix und einer übergroßen rechteckigen überlappenden Abziehfolie mit Vertiefungen. Die Pflaster-Rückseite ist beschriftet mit „RIV 13,3 mg/24 h“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

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 von 24 Stunden in vivo***
Rivastigmin 1A Pharma 4,6 mg/24 Stunden*	4,6 mg
Rivastigmin 1A Pharma 9,5 mg/24 Stunden*	9,5 mg
Rivastigmin 1A Pharma 13,3 mg/24 Stunden*	13,3mg

* Wenn die Dosis mit diesem Produkt nicht umsetzbar ist, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Anfangsdosis

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

Erhaltungsdosis

Nach mindestens vierwöchiger Behandlung, und wenn diese Dosis nach Einschätzung des behandelnden Arztes gut vertragen wird, sollte die Dosis von 4,6 mg/24 Stunden 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 Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen auf transdermale Pflaster

Basierend auf einer zwischen oralem und transdermalem 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 1A Pharma transdermale Pflaster umge-

stellt 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 1A Pharma - transdermales Pflaster bei Kindern und Jugendlichen.

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 werden, 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 Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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 transdermale Pflaster aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können bei Therapiebeginn und/oder Dosissteigerungen 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.

Gewichtsverlust

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

Andere Nebenwirkungen

Rivastigmin 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.

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

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 alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

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

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

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

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Rivastigmin kann extrapyramidale Symptome verschlimmern oder induzieren.

Nach Handhabung eines Rivastigmin 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 schwerer Leberfunktionsstörung wurde 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 Rivastigmin transdermalen 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 und möglicher additiver Effekte soll Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden; ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika ist möglich (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, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erfoderlich sein.

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, Kalziumantagonisten, inotropen Wirkstoffen, Anginapectoris-Therapeutika, nicht steroidalen 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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Bei Ratten wurde durch Rivastigmin keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.5). 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 Synkopen und Delirium hervorrufen. Folg-

lich 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

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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <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 1670 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.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit, verminderter Appetit
Gelegentlich	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angst, Depression, Delirium, Agitiertheit
Gelegentlich	Aggression
Nicht bekannt	Halluzinationen, Ruhelosigkeit, Albträume
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Synkope, Schwindel
Gelegentlich	Psychomotorische Überaktivität
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome
Nicht bekannt	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung, Krampfanfälle, Tremor, Somnolenz
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)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Hautreaktionen an der Applikationsstelle (z.B. Erythem an der Applikationsstelle*, Pruritus an der Applikationsstelle*, Ödem an der Applikationsstelle*, Dermatitis an der Applikationsstelle, Irritation an der Applikationsstelle), asthenische Erscheinungen (z.B. Abgeschlagenheit, Kraftlosigkeit), Fieber, Gewichtsabnahme.

Selten	Stürze

* Bei einer 24-wöchigen kontrollierten Studie an japanischen Patienten wurde sehr häufig über Erytheme an der Applikationsstelle, Ödeme an der Applikationsstelle und Pruritus an der Applikationsstelle berichtet.

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 Rivastigmin Lösung zum Einnehmen beobachtet worden und nicht in den klinischen Studien zu Rivastigmin transdermalen Pflastern: 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 doppelblinden kontrollierten klinischen Studien waren Reaktionen an der Applikationsstelle meist von leichter bis mäßiger Ausprägung. Hautreaktionen an der Applikationsstelle, die bei Patienten, die mit Rivastigmin transdermalem Pflaster behandelt wurden, zum Abbruch führten, traten mit einer Häufigkeit von ≤ 2,3 % auf. Die Häufigkeit von Hautreaktionen an der Applikationsstelle, die zum Abbruch führte, war in der asiatischen Bevölkerung höher mit 4,9 % in der chinesischen bzw. mit 8,4 % in der japanischen Bevölkerung.

In zwei 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden bei jedem Termin die Hautreaktionen anhand einer Hautirritationsskala gemessen. Bei Patienten unter Behandlung mit Rivastigmin transdermeln Pflastern konnte beobachtet werden, dass Hautreaktionen meist von geringfügiger oder leichter Ausprägung waren. In diesen Studien wurden sie bei ≤ 2,2 % der Patienten als schwerwiegend eingestuft und in einer japanischen Studie bei ≤ 3,7 % der Patienten, die mit Rivastigmin transdermales Pflaster behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 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. 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, 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 Rivastigmin transdermalen 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.

Tabelle 2

ITT-LOCF Population	***Rivastigmin 9,5 mg/24 h transdermale Pflaster N = 251***	***Rivastigmin Hartkapseln 12 mg/Tag N = 256***	***Placebo N = 282***
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	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	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Mittlerer Wert ±SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-Wert im Vergleich zuPlacebo	0,010* [2]	0,009* [2]	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Mittlerer Ausgangswert ±SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	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]	

* $p \leq 0,05$ 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.

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 Verbes-

serung um mindestens vier Punkte auf der ADAS-Cog-Skala, dabei keine Verschlechterung auf der ADCS-CGIC und keine Verschlechterung auf der ADCS-ADL.

Tabelle 3

	Patienten mit klinisch signifikantem Ansprechen (%)		
ITT-LOCF Population	***Rivastigmin 9.5 mg/24 h transdermale Pflaster N = 251***	***Rivastigmin Hartkapseln 12 mg/Tag N = 256***	***Placebo N = 282***
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

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.

Tabelle 4

Population/Besuch		***Rivastigmin 15 cm² N = 265***		***Rivastigmin 10 cm² N = 271***		***Rivastigmin 15 cm²***		***Rivastigmin 10 cm²***
		n	***Mittel-wert***	***n***	***Mittel-wert***	***DLSM***	***95% KI***	***p-Wert***
ADAS-cog								
LOCF	Ausgangs-wert	264	34,4	268	34,9			
DB-Woche 48	Wert	264	38,5	268	39,7			
	Verän-derung	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Ausgangs-wert	265	27,5	271	25,8			
Woche 48	Wert	265	23,1	271	19,6			
	Verän-derung	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 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Rivastigmin aus Rivastigmin 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 wird, und der Plasmaspiegel steigt wieder an, um nach rund acht 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 bzw. 13,3 mg/24 Stunden zwar weniger stark an als bei der oralen Formulierung, aber dennoch überproportional um den Faktor 2,6 und 4,9. Der Fluktuationsindex (FI), eine Messgröße für die relative Differenz zwischen Spitzen- und Talspiegel ($(C_{max}-C_{min})/C_{Durchschnitt}$), hatte für Rivastigmin 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster den Wert 0,58, für Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster den Wert 0,77 und 0,72 für Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster, 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.

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 NAP266-90) 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 $t_{½}$ 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 lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450- Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin 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 nichtlinearen, überproportional verlaufenden Pharmakokinetik von Rivastigmin infolge der Sättigung der Eliminationswege.

Das Verhältnis der AUC_{∞} von Metabolit zu Ausgangssubstanz betrug bei der Anwendung von transdermalem Pflaster 0,7 gegenüber 3,5 nach oraler Verabreichung, was darauf hindeutet, dass nach dermaler 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 ^{14}C-Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (>90%) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden.

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde keine Studie mit Rivastigmin transdermalen 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 Nierenfunktion (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 Rivastigmin transdermalen 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 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 zur oralen und topischen Gabe an Ratten und Mäuse 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. 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. Spezifische dermatologische Studien an trächtigen Tieren sind bisher nicht durchgeführt worden.

Die Rivastigmin transdermalen Pflaster wirkten nicht phototoxisch und werden als Nicht- Allergen angesehen. 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.

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

- Polyethylenterephthalatfilm, lackiert.

Wirkstoffmatrix:

- all-rac-α Tocopherol
- Poly(butylmethacrylat, methyl-methacrylat) copolymer (3:1)
- Acrylatcopolymer.

Klebematrix:

- all-rac-α Tocopherol
- Silikon
- Dimeticon 12500 cSt

Abziehfolie:

- Polyesterfilm, fluoropolymer-beschichtet.

Drucktinte:

- Harz
- Pigmente
- Organische Polymere/Harze

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 Creme, Lotion oder Puder aufgetragen werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern.
Das transdermale Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärverpackung

Jeder kindergesicherte Beutel besteht aus Papier/Polyester/Aluminium/Polyacrylnitrit, mehrfach laminiert.
Jeder Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Rivastigmin 1A Pharma 13,3 mg/24 Stunden - transdermales Pflaster:

Jeder kindergesicherte Beutel besteht aus Papier/Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyacrylnitrit, mehrfach laminiert.
Jeder Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Sekundärverpackung

Die Beutel sind in einem Karton verpackt.
Erhältlich in Packungen mit 7 oder 30 Beuteln und Bündelpackungen mit 60 (2x30) oder 90 (3x30) Beuteln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

1A Pharma GmbH,1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

136292

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. Juni 2015

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig