

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivirec zweimal wöchentlich 4,6 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster
Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rivirec zweimal wöchentlich 4,6 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 10,8 cm² Größe enthält 25,92 mg Rivastigmin.

Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 21,6 cm² Größe enthält 51,84 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rivirec zweimal wöchentlich 4,6 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster

Das Pflaster ist ein dünnes, rechteckiges transdermales Pflaster vom Matrixtyp. Die Außenseite der Trägerschicht ist durchsichtig.

Jedes Pflaster trägt den blauen Aufdruck: RID-TDS 4.6 mg/24 h

Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster

Das Pflaster ist ein dünnes, rechteckiges transdermales Pflaster vom Matrixtyp. Die Außenseite der Trägerschicht ist durchsichtig.

Jedes Pflaster trägt den blauen Aufdruck: RID-TDS 9.5 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

Rivirec zweimal wöchentlich transdermale Pflaster sollten **zweimal wöchentlich** an festgelegten Tagen (nach vier bzw. drei Tagen) angewendet werden (siehe auch 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 gewährleistet und die Behandlung überwacht.

Dosierung

Siehe Tabelle

Anfangsdosis

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

Transdermales Pflaster	Rivastigmin-Freisetzung innerhalb 24 Stunden in vivo
Rivirec zweimal wöchentlich 4,6 mg/24 Stunden	4,6 mg
Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden	9,5 mg

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).

Eine Dosierung von 13,3 mg/24 Stunden kann mit Rivirec zweimal wöchentlich nicht erreicht werden. Sofern diese Dosierung erforderlich ist, sind andere Rivastigmin-haltige transdermale Pflaster mit der Wirkstärke 13,3 mg/24 Stunden erhältlich.

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 Nebenwirkungen 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 transdermale 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 Rivirec zweimal wöchentlich 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

den 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 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.
- Eingeschränkte Leberfunktion: Aufgrund der erhöhten Exposition bei leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion 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 eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht untersucht. Besondere Vorsicht ist bei der Titration dieser Patienten geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Rivirec zweimal wöchentlich ist zur transdermalen Anwendung.

Die transdermalen Pflaster sind **zweimal wöchentlich** an festgelegten Tagen (nach vier bzw. drei Tagen) 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 Oberarm 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.

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.

Patienten und Pflegepersonen sollten über wichtige Anwendungshinweise aufgeklärt werden:

- Die Packung enthält ein rechteckiges, transparentes transdermales Pflaster und ein ovales, beigefarbenes Abdeckpflaster für jeweils eine Anwendung. Beide Pflaster sind einzeln in Beuteln verpackt. Das Abdeckpflaster dient ausschließlich der Fixierung des transdermalen Pflasters.
- Das vorherige transdermale Pflaster muss vor dem Aufkleben eines neuen Pflasters entfernt werden (siehe Abschnitt 4.9).
- **Nach spätestens 4 Tagen ist das transdermale Pflaster durch ein neues zu ersetzen.** Es darf jeweils nur ein Pflaster zur gleichen Zeit getragen werden (siehe Abschnitt 4.9).
- Das transdermale Pflaster ist ca. 15 Sekunden mit der Handfläche kräftig anzudrücken, bis die Ränder sicher kleben. Dann wird das Abdeckpflaster über das transdermale Pflaster geklebt und mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche kräftig angedrückt, bis die Ränder sicher kleben.
- Falls sich das transdermale Pflaster löst, sollte ein neues aufgebracht werden und dann zur gleichen Zeit wie üblich ersetzt werden.
- Das transdermale Pflaster kann in allen Alltagssituationen getragen werden, auch beim Duschen/Baden und bei heißem Wetter.
- Das transdermale Pflaster sollte externen Hitzequellen (z. B. übermäßiges Sonnenlicht, Sauna, Solarium) nicht über einen langen Zeitraum ausgesetzt werden.
- Das transdermale Pflaster sowie auch das Abdeckpflaster dürfen nicht in Stücke geschnitten werden.

4.3 Gegenanzeigen

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 transdermalen Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rivirec zweimal wöchentlich transdermale Pflaster sind transdermale Pflaster zur mehr-

tägigen Anwendung. Es ist Vorsicht geboten und die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem transdermalen Pflaster ist zu vermeiden.

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

Unusangemäße 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 transdermalen Pflasters beim Aufbringen eines neuen und die Anwendung mehrerer transdermalen Pflaster gleichzeitig. Patienten und ihre Pflegepersonen müssen über die wichtigen Anwendungshinweise für Rivastigmin 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 Krankheitsanzeichen 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 Therapie mit Rivastigmin transdermalen Pflastern sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Bradykardie

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

Andere Nebenwirkungen

Rivirec zweimal wöchentlich transdermale Pflaster sind in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen:

- 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 transdermale 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 transdermalen Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die transdermale 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 transdermalen Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin transdermale Pflaster 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 transdermale Pflaster 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 Rivirec zweimal wöchentlich transdermalen Pflasters ist der Kontakt mit den Augen zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Die Hände sind nach dem Entfernen des transdermalen Pflasters mit Seife und Wasser zu waschen. Im Fall eines Kontakts mit den Augen oder wenn die Augen nach der Handhabung des trans-

dermalen 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.
- Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten. Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion 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 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 sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Rivastigmin hat möglicherweise einen Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika (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, wobei in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet wurde, die andere Betablocker verwenden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Arzneimitteln (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, Veraprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen 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 verordneten Arzneimitteln wie Antazida, Antiemetika, Antidiabetika, zentral wirksamen Antihypertensiva, Kalziumantagonisten, inotropen Arzneimittel, Angina-pectoris-Therapeutika, nicht steroidale 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 Substanzen hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastig-

min Synkopen und Delirium hervorrufen. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder 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 transdermale Pflaster. Die nächsthäufigen 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei 1 670 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 diese Ereignisse jedoch nicht häufiger auf als unter Placebo.

Folgende Nebenwirkungen sind lediglich unter Rivastigmin Kapseln und 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 einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie mit multipler transdermalen Pflasterapplikation (über einen Zeitraum von 11 Tagen) an 58 gesunden männlichen Probanden im Alter von 18 bis 50 Jahren wurden die meisten der beobachteten Reaktionen an der Applikationsstelle mit Score 1 („minimales Erythem, kaum wahrnehmbar“) und

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, Alpträume
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

Score 2 („deutliches Erythem, gut sichtbar; minimales Ödem oder minimale papulöse Reaktion“) entsprechend der von der EMA-Leitlinie (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) vorgeschlagenen Klassifizierung bewertet.

In sehr wenigen Fällen wurde Score 3 („Rötungen und Knötchen“) vergeben. In einem einzigen Fall wurde kurz nach der Entfernung des letzten von drei transdermalen Pflastern eine Reizung der Applikationsstelle beobachtet. Diese Reaktion an der Applikationsstelle war nur leicht ausgeprägt und klang am Abend desselben Tages spontan ab. Keine der beobachteten Reaktionen an der Applikationsstelle führte zum Abbruch der

Behandlung oder erforderte eine Behandlung. Alle Reaktionen an der Applikationsstelle verbesserten sich im Laufe der Zeit innerhalb des Beobachtungsintervalls von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters.

In einer weiteren klinischen Studie zur Untersuchung der Klebefähigkeit der Pflaster und Hautreizungen, wurde eine einzelne transdermale Pflasterapplikation bei älteren Probanden (48 Probanden im Alter zwischen 55 und 90 Jahren) durchgeführt. Hier waren die Reaktionen an der Applikationsstelle meist von geringer Intensität. Die am häufigsten beobachtete dermatologische Reaktion war

ein Erythem. Im Allgemeinen kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums von 72 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters zu einer Besserung der an der Applikationsstelle aufgetretenen Reaktionen.

Bei 6 Probanden (12,50 %) wurde nach Entfernung des transdermalen Pflasters eine vesikuläre Reaktion [Score 6 gemäß der in der EMA-Leitlinie (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) vorgeschlagenen Klassifizierung und Score 5 entsprechend dem Frage & Antwort-Dokument (veröffentlicht im Juni 2018)] beobachtet. In allen Fällen war die Reaktion von leichter Ausprägung und klang innerhalb kurzer Zeit (wenige Stunden bis wenige Tage) nach Entfernung des transdermalen Pflasters spontan ab.

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 Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unwillkürlichem 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 transdermalen 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 Rivirec zweimal

wöchentlich transdermalen Pflaster sofort 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 Nebenwirkungen 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 mit dem einmal täglich anzuwendenden Referenz-Pflaster

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.

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

Tabelle 2

	Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster 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			
Mittlerer 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 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster N = 251	Rivastigmin Hartkapseln 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

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 transdermale 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Rivastigmin enthält, 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).

PK-PD-Korrelation von Rivastigmin-Plasmakonzentrationen und BuChE-Hemmung im Plasma

Die PK-PD-Korrelation zwischen der Rivastigmin-Plasmakonzentration und der Hemmung der Butyrylcholinesterase (BuChE)

im Plasma nach wiederholter Anwendung von Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster wurde in einer offenen, randomisierten, 2-Perioden-, 2-Sequenz-, Mehrfachdosis-, Cross-over-Studie an gesunden Probanden untersucht, wobei das einmal täglich applizierte transdermale Referenzpflaster als Vergleich diente. Jeder Proband erhielt entweder Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster, welches alternierend an 4 Tagen bzw. 3 Tagen appliziert wurde, oder ein 1-mal täglich anzuwendendes transdermales Referenzpflaster 9,5 mg/24 Stunden, wobei jedes transdermale Pflaster über einen Zeitraum von 24 Stunden appliziert wurde. Blutproben zur Messung der Rivastigmin-Plasmaspiegel sowie zur Bestimmung der inhibierenden Wirkung auf die BuChE-Aktivität im Plasma wurden im Laufe von 384 Stunden entnommen. Bei jeder Behandlung erfolgte vor der Applikation des ersten transdermalen Pflasters eine zusätzliche Probenentnahme (Vorab-Dosis).

Sowohl nach Anwendung des Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters als auch des einmal täglich anzuwendenden transdermalen Referenzpflasters wiesen die Hemmwerte von BuChE einen vergleichbar raschen Wirkungseintritt und Anstieg auf, mit Hemmwerten nahe dem Maximum nach 8 bis 12 Stunden. Es konnte eine Hemmung von bis zu 50 % der BuChE-Aktivität im Plasma beobachtet werden. Die maximal inhibierende Wirkung auf die Plasma-BuChE-Aktivität war für beide Formulierungen vergleichbar. Die mittlere BuChE-Inhibitionskurve von Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster entsprach in hohem Maße der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve von Rivastigmin. Die in der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve vorhandenen Schwankungen konnten auch in der Zeitkurve der BuChE-Hemmung beobachtet werden, d. h. das Ausmaß der BuChE-Hemmung

war proportional zum Rivastigmin-Plasmaspiegel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Rivastigmin aus Rivirec zweimal wöchentlich transdermale Pflaster verläuft langsam. Nach der ersten Dosis sind nachweisbare Plasmaspiegel nach 2 Stunden festzustellen. Die C_{max} wird nach 18 bis 32 Stunden erreicht, wobei die überwiegende Mehrheit der Probanden nach 24 bis 28 Stunden maximale Plasmaspiegel aufweist. Nach dem Spitzenwert sinkt der Plasmaspiegel über den Rest des Applikationsintervalls (bis zu 4 Tage) sehr langsam ab. Nach wiederholter Gabe (wie im Steady-State) steigt der Plasmaspiegel, nach dem Wechsel des vorherigen transdermalen Pflasters durch ein neues, wieder an, um nach 16 bis 28 Stunden einen neuen Höchststand zu erreichen. Im Steady-State beträgt der Talspiegel nach einem 4-tägigen Dosierungsintervall etwa 40 % des Spitzenspiegels. Bei der oralen Anwendung hingegen fällt die Konzentration zwischen zwei Einnahmezeitpunkten auf nahezu Null.

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.

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

Tabelle 4

Population/Besuch	Rivastigmin transdermales Pflaster 15 cm ² N = 265		Rivastigmin transdermales Pflaster 10 cm ² N = 271		Rivastigmin transdermales Pflaster 15 cm ²		Rivastigmin transdermales 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 mit anderen Rivastigmin-haltigen Arzneimitteln

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 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

Für das zweimal wöchentlich anzuwendende transdermale Pflaster 9,5 mg/24 Stunden wurde die mittlere scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) nach Entfernen des transdermalen Pflasters mit 8,06 Stunden berechnet. Die Metabolisierung erfolgte rasch und extensiv.

Die Elimination wird durch die Resorptionsrate begrenzt („Flip-Flop-Kinetik“), was auch erklärt, warum die t_{1/2} nach Applikation des transdermalen Pflasters länger ist als nach oraler oder intravenöser Gabe (1,4–1,7 Stunden). 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 beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab. 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 nach der Anwendung des einmal täglich angewendeten Referenzpflasters 0,7 gegenüber 3,5 nach oraler Anwendung, was darauf hindeutet, dass nach dermalen Anwendung wesentlich weniger metabolisiert wurde als nach oraler Anwendung. Dass bei Anwendung des transdermalen Pflasters weniger NAP226-90 gebildet wird als nach oraler Anwendung, ist vermutlich auf den fehlenden Einfluss der

präsystemischen Verstoffwechslung (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.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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. Nach oraler Einnahme lag die C_{max} von Rivastigmin bei Patienten mit gering- bis mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion rund 60 % höher und die AUC von Rivastigmin war mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

Nach einer einzelnen oralen 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 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).

Bioäquivalenzstudie mit Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster

Die Pharmakokinetik von Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster wurde in einer offenen, randomisierten, 2-Perioden-, 2-Sequenz-, Mehrfachdosis-, Cross-over-Studie im Hinblick auf die relative Bioverfügbarkeit untersucht, um die Bioäquivalenz zum einmal täglich anzuwendenden transdermalen Referenzpflaster im Steady-State bei gesunden Probanden zu beurteilen. 57 Probanden nahmen an der pharmakokinetischen Studie teil. Jeder Proband erhielt entweder Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster, welches alternierend über 4 Tage bzw. 3 Tage appliziert wurde, oder einmal täglich das transdermale Referenzpflaster 9,5 mg/24 Stunden, das jeweils für 24 Stunden angewendet wurde. Nach Erreichen des Steady-State wurde die Bioäquivalenz anhand eines Vergleichs von AUC, C_{max}, C_{min} und C_{tau} unter Steady-State-Bedingungen über einen Zeitraum von einer Woche für Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster mit 2 transdermalen Pflastern (Anwendung an 3 Tagen und 4 Tagen) sowie für das Referenzprodukt mit 7 Pflastern bewertet:

Siehe Tabelle 5

Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums lagen die ermittelten C_{max}-Werte (Minimum bis Maximum) für Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster im Bereich von 4,70 ng/ml bis 18,4 ng/ml und für das Referenzpräparat bei 3,78 ng/ml bis 22,9 ng/ml. Die ermittelten C_{min}-Werte (Minimum bis Maximum) betragen 0,602 bis 6,02 ng/ml für Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster und 0,429 bis 5,46 ng/ml für das Referenzpräparat.

Die Bioäquivalenz zum einmal täglich anzuwendenden transdermalen Pflaster wurde in Bezug auf alle pharmakokinetischen Zielparameter innerhalb des einwöchigen Zeitraums unter Steady-State-Bedingungen nachgewiesen. Das Expositionsniveau (AUC), die maximale (C_{max}) und die absolute minimale (C_{min}) Konzentration waren bei Rivirec zweimal wöchentlich 9,5 mg/24 Stunden transdermalem Pflaster und dem Referenzprodukt vergleichbar. Die Talspiegel am Ende des 4-tägigen Dosierungsintervalls im Steady-State (C_{tau}) lagen bei etwa 40 % des Spitzenwerts und sind somit vergleichbar mit jenen, welche im Rahmen dieser

Tabelle 5

	Test	Referenz
AUC_{7d,ss} [h*ng/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	1 000 (34,14 %)	884 (35,68 %)
C_{max,7d,ss} [ng/ml] Maximale Plasmakonzentration	9,49 (31,17 %)	9,03 (41,01 %)
C_{min,7d,ss} [ng/ml] Absolute minimale Plasmakonzentration	2,81 (43,58 %)	2,61 (49,55 %)
C_{tau,264} [ng/ml] Talspiegel im Plasma am Ende des 4-tägigen Dosierungsintervalls	3,86 (32,95 %)	3,56 (32,65 %)

Studie für das einmal täglich anzuwendende transdermale Pflaster beobachtet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter oraler und topischer Gabe bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Minischweinen wurden nur 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*-Mikronukleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien zur oralen und topischen Gabe an Mäusen und in einer Studie 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. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Eltern- generation noch bei den Nachkommen. Spezifische dermatologische Studien an trächtigen Tieren sind nicht durchgeführt worden.

Die Rivastigmin transdermalen Pflaster wirken 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 des transdermalen Pflasters vermeiden, die Augen zu berühren (siehe Abschnitt 4.4).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerschicht:

- Poly(ethylen-terephthalat)-Film

Wirkstoffhaltige Schicht:

- *all-rac*- α -Tocopherol
- Poly[[2-ethylhexyl]acrylat-co-vinylacetat] (1:1)

- Poly(butylmethacrylat-co-methylmethacrylat) (3:1)

Wirkstoffdurchlässige Membran:

- Polyethylen-Film

Klebeschicht:

- Polyisobutylene (mittleres Molekulargewicht)
- Polyisobutylene (hohes Molekulargewicht)
- Polybuten

Abziehbare Schutzfolie:

- Silikonisierter Polyester-Film

Blaue Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die transdermalen Pflaster sind in kindergesicherten Beuteln aus Verbundmaterial aus Papier / Polyethylenterephthalat / Aluminium / Polyacrylnitril oder aus Papier / Polyethylenterephthalat / Polyethylen / Aluminium / LasPolD verpackt. Jeder Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Die Abdeckpflaster sind in Beuteln aus Verbundmaterial aus Papier / Polyethylen / Aluminium / Surlyn verpackt. Jeder Beutel enthält ein Abdeckpflaster.

Packungen mit 2, 8, 16 oder 24 transdermalen Pflastern und 2, 8, 16 oder 24 Abdeckpflastern.

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 Original-Beutel zu stecken und sicher zu entsorgen. Gebrauchte und nicht verwendete transdermale Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Italfarmaco S.p.A.
Via dei Laboratori 54
20092 Cinicello Balsamo (MI)
Italien

Mitvertreiber:
ITF Pharma GmbH
Prinzregentenplatz 14
81675 München
Deutschland
E-Mail: info@itfpharma.de
www.itf-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7000171.00.00
7000172.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt