

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 4,15 cm² Größe enthält 7,17 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rechteckige Pflaster, ungefähr 2,5 cm mal 1,8 cm groß mit abgerundeten Ecken. Jedes Pflaster besteht aus einer Kombination aus einer abziehbaren, transparenten, geteilten, die Freisetzung kontrollierenden Schicht, einer wirkstoffhaltigen Klebematrix und einer schützenden Trägerschicht. Die Trägerschicht ist transparent bis halbtransparent, bedruckt mit "R5" in einem sich wiederholenden Muster.

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 Verabreichung der Medikation gewährleistet und die Behandlung überwacht.

Dosierung

Transdermales Pflaster	Rivastigmin-Freisetzung innerhalb 24 Stunden <i>in vivo</i>
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden	4,6 mg
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden*	13,3 mg

* Derzeit gibt es keine Zulassung für Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 Stunden; diese Dosierung ist jedoch von anderen Zulassungsinhabern verfügbar.

Anfangsdosis

Die Einleitung der Behandlung erfolgt mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/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

Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden ist die empfohlene tägliche wirksame Dosis. Diese sollte solange angewendet werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht.

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 transdermale Pflaster umgestellt werden:

- Patienten mit einer Tagesdosis von 3 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 6 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer stabilen und gut vertragenen Tagesdosis von 9 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden. Ist die orale Dosis von 9 mg pro Tag nicht stabil oder wird sie nicht gut vertragen, wird eine Umstellung auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster empfohlen.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 12 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.

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

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

Besondere Patientengruppen

- Kinder und Jugendliche: Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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: Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen, wie sie auch mit den oralen Darreichungsformen beobachtet werden, sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

- **Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen, wie sie auch mit den oralen Darreichungsformen beobachtet werden, sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nierenfunktionsstörungen verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermales 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 3M Health Care Ltd. transdermalen Pflastern sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Andere Nebenwirkungen

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermale Pflaster sind in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht zu verschreiben:

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

Hautreaktionen an der Applikationsstelle

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

Diese Reaktionen 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 4.5).

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 disseminierten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut 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 3M Health Care Ltd. 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten ist die Anwendung des 4,6 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters sowohl für die Initialdosis als auch für die **maximale** Dosis in Betracht zu ziehen.
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nierenfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten ist die Anwendung des 4,6 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters sowohl für die Initialdosis als auch für die **maximale** Dosis in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 soll Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika ist möglich.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der

Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 unerwünschten Arzneimittelreaktionen aufgeführt, die bei 854 Alzheimer-Patienten auftraten, die im Rahmen von randomisierten, doppelblinden, placebo- und wirkstoffkontrollierten klinischen Studien zu Rivastigmin transdermalen Pflastern für die Dauer von 24 bis 48 Wochen behandelt wurden und aus Daten nach der Markteinführung.

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
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Synkope, Schwindel
Gelegentlich	Psychomotorische Überaktivität
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome
Nicht bekannt	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung, Krampfanfälle

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, disseminierte Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut
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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Hautreizung

In einer 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden bei jedem Termin die Hautreaktionen anhand einer Hautirritationsskala gemessen, auf der das Ausmaß von Erythem, Ödem, Abschuppung, Fissuren, Pruritus und Schmerzen/Stecken/Brennen an der Applikationsstelle gemessen wurde. Das am häufigsten beobachtete Symptom war eine Hautrötung, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle innerhalb von 24 Stunden abklang. In der 24-wöchigen Doppelblindstudie waren die häufigsten Symptome auf der Hautirritationsskala unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster ein sehr leichtes (21,8%), leichtes (12,5%) oder mittelgradiges (6,5%) Erythem sowie sehr leichter (11,9%), leichter (7,3%) oder mittelgradiger (5,0%) Pruritus. Die am häufigsten beobachteten schweren Symptome unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster waren Pruritus (1,7%) und Erythem (1,1%). Die meisten Hautreaktionen waren auf die Applikationsstelle beschränkt und führten lediglich bei 2,4% der Patienten in der Gruppe unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster zum vorzeitigen Abbruch.

In einer 48-wöchigen aktiv-kontrollierten klinischen Studie wurden Fälle mit Hautreizungen von Patienten oder Pflegepersonal als unerwünschte Wirkungen dokumentiert. Die am häufigsten berichteten Hautreizungen während der ersten 24 Wochen der doppelblinden Phase mit Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermale Pflaster bzw. Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster, waren Erytheme an der Applikationsstelle (5,7% vs. 4,6%) und Pruritus an der

Applikationsstelle (3,6% vs. 2,8%). Der Prozentsatz verringerte sich bei den Behandlungsgruppen mit Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster und bei Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster mit der Zeit (> 24 Wochen): Erytheme an der Applikationsstelle (0,8% vs. 1,6%) bzw. Pruritus an der Applikationsstelle (0,4% vs. 1,2%). Pruritus an der Applikationsstelle führte zum Therapieabbruch bei 1,1% der Patienten jeder Behandlungsgruppe während der gesamten 48-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Reaktionen an der Applikationsstelle waren meist leicht bis mäßig in der Ausprägung und wurden von weniger als 2% der Patienten als schwerwiegend eingestuft.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 fort. Wenn Symptome auftraten, dann hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bluthochdruck oder Halluzinationen. Wegen der bekannten vagotonischen Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die Herzfrequenz kann es auch zu Bradykardie und/oder Synkope kommen. In einem Fall wurden 46 mg Rivastigmin oral eingenommen; nach konservativer Behandlung erholte sich der Patient innerhalb von 24 Stunden vollständig. Überdosierung mit Rivastigmin transdermalem Pflaster resultieren aus unsachgemäßer Anwendung/ von Dosierungsfehlern (gleichzeitige Anwendung von mehreren Pflastern) wurde nach Markteinführung berichtet. Die typischen Symptome, die bei diesen Fällen berichtet wurden, waren ähnlich den Fällen bei Überdosierung von oralen Formulierungen von Rivastigmin.

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 3M Health Care Ltd. 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

	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.

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.

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 verbessertes 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 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.

Tabelle 4

Population/Besuch	Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden N = 265	Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden N = 271	Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden	Rivastigmin 9,5 mg/24 Stund
--------------------------	---	--	---	--

			n		Mitte lwert		n		Mitte lwert		DLSM	95% KI	en 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 13,3 mg/24 Stunden im Vergleich zu Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden.

ADCS-IADL scores: Eine positive Differenz bei DLSM zeigt eine größere Verbesserung bei Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden im Vergleich zu Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden.

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

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 den 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. auf 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 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster und Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster den Wert 0,58 bzw. 0,77 und 0,72 für Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermale 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_{0-24h}) 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_{0-24h}), bei Gabe der oralen Form hingegen 71% bzw. 73%.

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Rivastigmin wird rasch und weitgehend abgebaut, die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt nach Entfernung des transdermalen Pflasters rund 3,4 Stunden. Die Elimination wird durch die Resorptionsrate begrenzt („Flip-Flop-Kinetik“), was auch erklärt, warum die $t_{1/2}$ nach Applikation des transdermalen Pflasters (3,4 Stunden) 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 und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin betrug etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab. Dieser Rückgang deckt sich mit der nichtlinearen, überproportional verlaufenden Pharmakokinetik von Rivastigmin infolge der Sättigung der Eliminationswege.

Das Verhältnis der AUC_{∞} von Metabolit zu Ausgangssubstanz betrug bei der Anwendung von transdermalen Pflaster 0,7 gegenüber 3,5 nach oraler Verabreichung, was darauf hindeutet, dass nach der oralen 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.

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine Studie mit Rivastigmin transdermalen Pflastern speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Nach oraler Gabe waren $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin bei Alzheimer-Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden; bei Alzheimer-Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter 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.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerschicht:

- Polyester und Poly(ethylen-co-vinylacetat)

Wirkstoffhaltige Klebematrix:

- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
- Isopropylmyristat (Ph.Eur.)

Freisetzung kontrollierende Schicht:
- Polyester

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hitzeversiegelte Beutel aus Papier / Aluminium / Acrylonitril-Methacrylat-Copolymer-Laminat.
Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Erhältlich in Packungen mit 7, 30, 60 und 90 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 Originalbeutel zu stecken und sicher, für Kinder unzugänglich, zu entsorgen. Gebrauchte und ungebrauchte transdermale Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen oder in der Apotheke abzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 8,3 cm² Größe enthält 14,33 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rechteckige Pflaster, ungefähr 3,5 cm mal 2,6 cm groß mit abgerundeten Ecken. Jedes Pflaster besteht aus einer Kombination aus einer abziehbaren, transparenten, geteilten die Freisetzung kontrollierenden Schicht, einer wirkstoffhaltigen Klebematrix und einer schützenden Trägerschicht. Die Trägerschicht ist transparent bis halbtransparent, bedruckt mit "R10" in einem sich wiederholenden Muster.

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 Verabreichung der Medikation gewährleistet und die Behandlung überwacht.

Dosierung

Transdermales Pflaster	Rivastigmin-Freisetzung innerhalb 24 Stunden <i>in vivo</i>
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden	4,6 mg
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden	9,5 mg
Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden	13,3 mg

* Derzeit gibt es keine Zulassung für Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 Stunden; diese Dosierung ist jedoch von anderen Zulassungsinhabern verfügbar.

Anfangsdosis

Die Einleitung der Behandlung erfolgt mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/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

Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden ist die empfohlene tägliche wirksame Dosis. Diese sollte solange angewendet werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht.

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 transdermale Pflaster umgestellt werden:

- Patienten mit einer Tagesdosis von 3 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 6 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer stabilen und gut vertragenen Tagesdosis von 9 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden. Ist die orale Dosis von 9 mg pro Tag nicht stabil oder wird sie nicht gut vertragen, wird eine Umstellung auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster empfohlen.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 12 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.

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

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

Besondere Patientengruppen

- Kinder und Jugendliche: Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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: Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen, wie sie auch mit den oralen Darreichungsformen beobachtet werden, sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

- **Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen, wie sie auch mit den oralen Darreichungsformen beobachtet werden, sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nierenfunktionsstörungen verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 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 Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 3M Health Care Ltd. transdermalen Pflastern sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Andere Nebenwirkungen

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermale Pflaster sind in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht zu verschreiben:

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

Hautreaktionen an der Applikationsstelle

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

Diese Reaktionen 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 4.5).

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 disseminierten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut 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 3M Health Care Ltd. 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten ist die Anwendung des 4,6 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters sowohl für die Initialdosis als auch für die **maximale** Dosis in Betracht zu ziehen.
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nierenfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten ist die Anwendung des 4,6 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters sowohl für die Initialdosis als auch für die **maximale** Dosis in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 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 soll Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden; ein Einfluss auf die Wirkung von Anticholinergika ist möglich.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der

Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 unerwünschten Arzneimittelreaktionen aufgeführt, die bei 854 Alzheimer-Patienten auftraten, die im Rahmen von randomisierten, doppelblinden, placebo- und wirkstoffkontrollierten klinischen Studien zu Rivastigmin transdermalen Pflastern für die Dauer von 24 bis 48 Wochen behandelt wurden und aus Daten nach der Markteinführung.

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
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Synkope, Schwindel
Gelegentlich	Psychomotorische Überaktivität
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome
Nicht bekannt	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung, Krampfanfälle

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, disseminierte Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut
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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Hautreizung

In einer 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden bei jedem Termin die Hautreaktionen anhand einer Hautirritationsskala gemessen, auf der das Ausmaß von Erythem, Ödem, Abschuppung, Fissuren, Pruritus und Schmerzen/Steichen/Brennen an der Applikationsstelle gemessen wurde. Das am häufigsten beobachtete Symptom war eine Hautrötung, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle innerhalb von 24 Stunden abklang. In der 24-wöchigen Doppelblindstudie waren die häufigsten Symptome auf der Hautirritationsskala unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster ein sehr leichtes (21,8%), leichtes (12,5%) oder mittelgradiges (6,5%) Erythem sowie sehr leichter (11,9%), leichter (7,3%) oder mittelgradiger (5,0%) Pruritus. Die am häufigsten beobachteten schweren Symptome unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster waren Pruritus (1,7%) und Erythem (1,1%). Die meisten Hautreaktionen waren auf die Applikationsstelle beschränkt und führten lediglich bei 2,4% der Patienten in der Gruppe unter Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster zum vorzeitigen Abbruch.

In einer 48-wöchigen aktiv-kontrollierten klinischen Studie wurden Fälle mit Hautreizungen von Patienten oder Pflegepersonal als unerwünschte Wirkungen dokumentiert. Die am häufigsten berichteten Hautreizungen während der ersten 24 Wochen der doppelblinden Phase mit Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermale Pflaster bzw. Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster, waren Erytheme an der Applikationsstelle (5,7% vs. 4,6%) und Pruritus an der

Applikationsstelle (3,6% vs. 2,8%). Der Prozentsatz verringerte sich bei den Behandlungsgruppen mit Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster und bei Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster mit der Zeit (>24 Wochen): Erytheme an der Applikationsstelle (0,8% vs. 1,6%) bzw. Pruritus an der Applikationsstelle (0,4% vs. 1,2%). Pruritus an der Applikationsstelle führte zum Therapieabbruch bei 1,1% der Patienten jeder Behandlungsgruppe während der gesamten 48-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Reaktionen an der Applikationsstelle waren meist leicht bis mäßig in der Ausprägung und wurden von weniger als 2% der Patienten als schwerwiegend eingestuft.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 fort. Wenn Symptome auftraten, dann hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bluthochdruck oder Halluzinationen. Wegen der bekannten vagotonischen Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die Herzfrequenz kann es auch zu Bradykardie und/oder Synkope kommen. In einem Fall wurden 46 mg Rivastigmin oral eingenommen; nach konservativer Behandlung erholte sich der Patient innerhalb von 24 Stunden vollständig. Überdosierung mit Rivastigmin transdermalem Pflaster resultieren aus unsachgemäßer Anwendung/ von Dosierungsfehlern (gleichzeitige Anwendung von mehreren Pflastern) wurde nach Markteinführung berichtet. Die typischen Symptome, die bei diesen Fällen berichtet wurden, waren ähnlich den Fällen bei Überdosierung von oralen Formulierungen von Rivastigmin.

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 3M Health Care Ltd. 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

	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.

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.

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 verbessertes 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 13,3 mg/24 Stunden N = 265	Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden N = 271	Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden	Rivastigmin 9,5 mg/24 Stund
--------------------------	---	--	---	--

			en						
			n	Mitte Iwert	n	Mitte Iwert	DLSM	95% KI	p- Wert
ADAS-Cog									
LOCF	DB- Woche 48	Ausgangswert	264	34,4	268	34,9			
		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	Woche 48	Ausgangswert	265	27,5	271	25,8			
		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 13,3 mg/24 Stunden im Vergleich zu Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden.

ADCS-IADL scores: Eine positive Differenz bei DLSM zeigt eine größere Verbesserung bei Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden im Vergleich zu Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden.

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

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 den 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. auf 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 und Rivastigmin 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster den Wert 0,58 bzw. 0,77 und 0,72 für Rivastigmin 13,3 mg/24 Stunden transdermale 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% ($AUC_{0-24\text{ h}}$) 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% ($AUC_{0-24\text{ h}}$), bei Gabe der oralen Form hingegen 71% bzw. 73%.

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Rivastigmin wird rasch und weitgehend abgebaut, die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt nach Entfernung des transdermalen Pflasters rund 3,4 Stunden. Die Elimination wird durch die Resorptionsrate begrenzt („Flip-Flop-Kinetik“), was auch erklärt, warum die $t_{1/2}$ nach Applikation des transdermalen Pflasters (3,4 Stunden) 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 und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin betrug etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab. Dieser Rückgang deckt sich mit der nichtlinearen, überproportional verlaufenden Pharmakokinetik von Rivastigmin infolge der Sättigung der Eliminationswege.

Das Verhältnis der AUC_{∞} von Metabolit zu Ausgangssubstanz betrug bei der Anwendung von transdermalen Pflaster 0,7 gegenüber 3,5 nach oraler Verabreichung, was darauf hindeutet, dass nach der oraler 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.

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine Studie mit Rivastigmin transdermalen Pflastern speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Nach oraler Gabe waren $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin bei Alzheimer-Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden; bei Alzheimer-Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter 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.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerschicht:

- Polyester und -Poly(ethylen-co-vinylacetat)

Wirkstoffhaltige Klebematrix:

- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)

- Isopropylmyristat (Ph.Eur.)

Freisetzung kontrollierende Schicht:

- Polyester

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hitzeversiegelte Beutel aus Papier / Aluminium / Acrylonitril-Methacrylat-Copolymer-Laminat. Ein Beutel enthält ein transdermales Pflaster.

Erhältlich in Packungen mit 7, 30, 60 und 90 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 Originalbeutel zu stecken und sicher, für Kinder unzugänglich, zu entsorgen. Gebrauchte und ungebrauchte transdermale Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen oder in der Apotheke abzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough
Leicestershire,
LE11 1EP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/911/005

EU/1/14/911/006

EU/1/14/911/007

EU/1/14/911/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

Enestia
Klößnerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist es nicht erforderlich, dass regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel vorgelegt werden. Allerdings legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel dann vor, wenn dieses in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) enthalten ist.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modell 1.3.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass nach Gesprächen und im Einvernehmen mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedsstaat, in dem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. vermarktet wird, bei und nach Markteinführung des transdermalen

Pflasters allen Ärzten, die voraussichtlich Rivastigmin 3M Health Care Ltd. verschreiben werden, ein Informationspaket zur Verfügung gestellt wird, dass die folgenden Bestandteile enthält:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Erinnerungskarte für den Patienten
- Anweisung, Patienten und Pflegepersonal die Erinnerungskarte zur Verfügung zu stellen
Die Erinnerungskarte für den Patienten sollte die folgenden Kernaussagen enthalten:
- Entfernen Sie das vorherige Pflaster, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.
- Nur ein Pflaster pro Tag.
- Schneiden Sie das Pflaster nicht in Stücke.
- Drücken Sie das Pflaster für mindestens 30 Sekunden fest mit der Handfläche an.
- Wie man die Erinnerungskarte verwendet, um die Pflaster-Anwendung und Entfernung zu dokumentieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster von 4,15 cm² enthält 7,17 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 4,6 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Polyester, Poly(ethylen-co-vinylacetat), Methacrylsäure-Ethyl. acrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) und Isopropylmyristat (Ph.Eur.).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 transdermale Pflaster
30 transdermale Pflaster
60 transdermale Pflaster
90 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/911/001 [7 Beutel]
EU/1/14/911/002 [30 Beutel]
EU/1/14/911/003 [60 Beutel]
EU/1/14/911/004 [90 Beutel]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin
Transdermale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 transdermales Pflaster pro Beutel

6. WEITERE ANGABEN

Ein Pflaster pro Tag anwenden. Entfernen Sie das Pflaster vom Vortag, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster von 8,3 cm² enthält 14,33 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsgeschwindigkeit von 9,5 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Polyester, Poly(ethylen-co-vinylacetat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) und Isopropylmyristat (Ph.Eur.).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 transdermale Pflaster
30 transdermale Pflaster
60 transdermale Pflaster
90 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/911/005 [7 Beutel]
EU/1/14/911/006 [30 Beutel]
EU/1/14/911/007 [60 Beutel]
EU/1/14/911/008 [90 Beutel]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin
Transdermale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 transdermales Pflaster pro Beutel

6. WEITERE ANGABEN

Ein Pflaster pro Tag anwenden. Entfernen Sie das Pflaster vom Vortag, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. beachten?
3. Wie ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Rivastigmin 3M Health Care Ltd. ist Rivastigmin.

Rivastigmin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Rivastigmin 3M Health Care Ltd. einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz zu verringern.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. beachten?

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal allergisch auf ein ähnliches Arzneimittel reagiert haben (Carbamat Derivate).
- wenn Sie Hautreaktionen haben, die sich über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn eine intensive lokale Reaktion auftritt (wie Blasenbildung, zunehmende Hautentzündung, Schwellung) und wenn sich der Zustand nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters verbessert.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und wenden Sie kein Rivastigmin 3M Health

Care Ltd. transdermales Pflaster an.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Rivastigmin 3M Health Care Ltd. anwenden:

- wenn Sie einen unregelmäßigen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen) haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Sollten Sie die Anwendung von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. einmal mehrere Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder damit anfangen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Rivastigmin 3M Health Care Ltd. kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben, darunter sind einige Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen (z. B. Dicyclomin), zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (z. B. Amantadin) oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet (z. B. Diphenhydramin, Scopolamin oder Meclizin) werden.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen, während Sie Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermale Pflaster anwenden, informieren Sie diesbezüglich Ihren Arzt, da die Pflaster die Wirkung bestimmter Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken können.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. Transdermalen Pflastern sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalen Pflastern dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermale Pflaster können Ohnmachtsanfälle und schwere Verwirrtheit verursachen. Falls Sie sich schwach oder verwirrt fühlen, führen Sie kein Fahrzeug, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man

konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

3. Wie ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. anzuwenden?

Wenden Sie Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermale Pflaster immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

WICHTIG:

- **Nehmen Sie das Pflaster vom Vortag ab, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.**
- **Nur ein Pflaster pro Tag anwenden.**
- **Schneiden Sie das Pflaster nicht in Stücke.**
- **Das Pflaster an der entsprechenden Stelle für mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche anpressen.**

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Sorte Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermale Pflaster am besten für Sie geeignet ist.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden.
- Die empfohlene Tagesdosis ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden. Wird sie gut vertragen, kann der behandelnde Arzt eine Erhöhung der Dosis auf 13,3 mg/24 Stunden in Betracht ziehen (Für diese hohe Stärke gibt es gegenwärtig keine Zulassung von 3M Health Care Ltd.. Diese Dosierung ist jedoch von anderen Zulassungsinhabern verfügbar).
- Tragen Sie immer nur ein Rivastigmin 3M Health Care Ltd. Pflaster zur gleichen Zeit; und ersetzen Sie das Pflaster nach 24 Stunden durch ein neues.

Im Laufe der Behandlung kann Ihr Arzt die Dosis noch Ihren persönlichen Bedürfnissen entsprechend anpassen.

Sollten Sie die Anwendung der Pflaster drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie das nächste Pflaster aufkleben. Die Behandlung mit transdermale Pflaster kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden, wenn die Behandlung nicht länger als drei Tage unterbrochen wurde. Ansonsten wird Ihr Arzt die Behandlung wieder mit Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden beginnen.

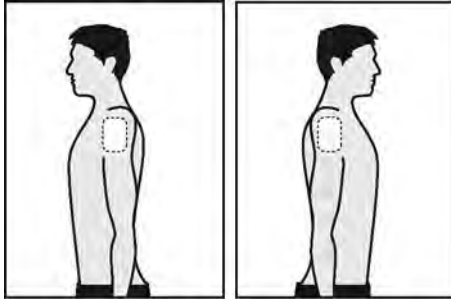
Rivastigmin 3M Health Care Ltd. kann zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol angewendet werden.

Die richtige Platzierung von Ihrem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalen Pflaster

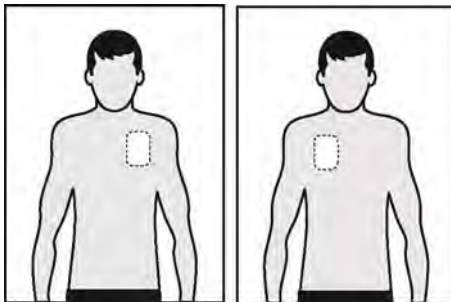
- Bevor Sie ein Pflaster aufkleben, achten Sie darauf, dass Ihre Haut sauber, trocken und unbehaart ist; frei von Puder, Öl, Feuchtigkeitscreme oder Lotion ist, die das Pflaster daran hindern können, richtig zu kleben; keine Verletzung, keinen Ausschlag und/oder Reizungen aufweist.
- **Entfernen Sie sorgfältig das vorhandene Pflaster, bevor Sie ein neues verwenden.** Mehrere Pflaster an Ihrem Körper könnten eine überhöhte Menge dieses Arzneimittels freisetzen, was möglicherweise gefährlich sein könnte.
- Kleben Sie täglich **EIN** Pflaster auf **NUR EINEN** der in der folgenden Abbildung gezeigten möglichen Bereiche:

Entfernen Sie alle 24 Stunden das vorhandene Pflaster, bevor Sie EIN neues Pflaster auf NUR EINEN der folgenden möglichen Bereiche kleben.

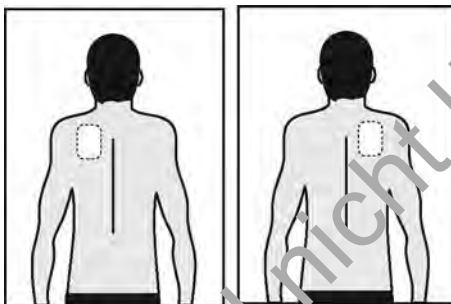
- linker Oberarm **oder** rechter Oberarm



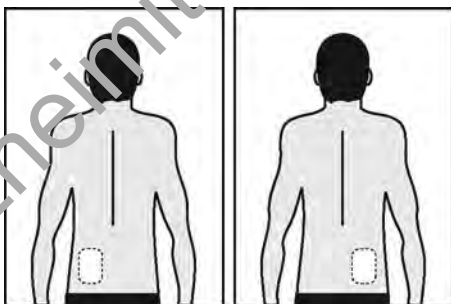
- linker oberer Brustkorb **oder** rechter oberer Brustkorb (jedoch **nicht direkt auf die Brust**)



- linker oberer Rückenbereich **oder** rechter oberer Rückenbereich



- linker unterer Rückenbereich **oder** rechter unterer Rückenbereich



Kleben Sie beim Wechsel des Pflasters, nachdem Sie das Pflaster vom Vortag entfernt haben, das neue Pflaster immer in einen anderen Bereich als an den Tagen davor (zum Beispiel einen Tag auf der rechten Körperseite, am nächsten Tag links, einen Tag im oberen Rückenbereich, am nächsten Tag unten und so weiter). Die selbe Körperstelle soll nur einmal alle 14 Tage ein Pflaster tragen.

So kleben Sie Ihr Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermales Pflaster richtig auf

Rivastigmin 3M Health Care Ltd.-Pflaster sind dünne, durchsichtige bis halb durchsichtige, selbstklebende Kunststoffpflaster. Jedes Pflaster ist bis zum Gebrauch geschützt in einem kleinen versiegelten Beutel verpackt. Erst unmittelbar bevor Sie ein neues Pflaster aufkleben wollen, öffnen

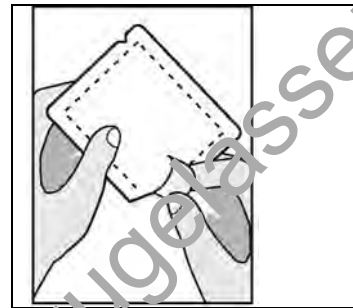
Sie den Beutel und nehmen das Pflaster heraus.

Entfernen Sie sorgfältig das vorhandene Pflaster, bevor Sie ein neues verwenden.

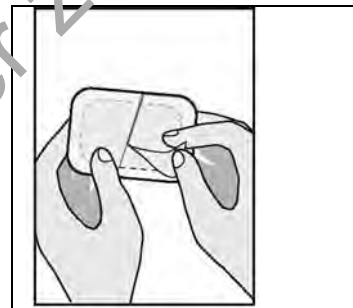
Patienten, die mit der Behandlung zum ersten Mal beginnen oder die Behandlung nach einer Behandlungsunterbrechung wieder aufnehmen, bitte bei der zweiten Abbildung beginnen.



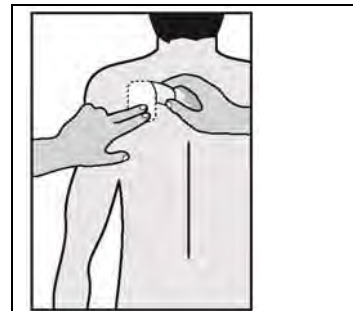
- Jedes Pflaster ist einzeln in einen versiegelten Schutzbeutel verpackt. Öffnen Sie den Beutel erst, wenn Sie gleich danach das Pflaster aufkleben wollen. Öffnen Sie den Beutel an der gestrichelten Linie und entnehmen Sie das Pflaster dem Beutel. Der Beutel kann an zwei Stellen geöffnet werden.



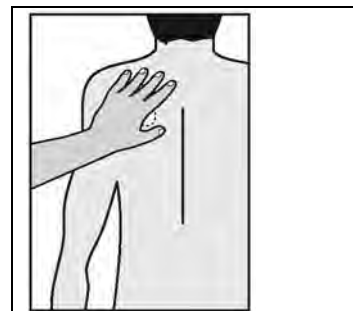
- Die selbstklebende Seite des Pflasters ist mit einer Schutzfolie überzogen. Ziehen Sie eine Hälfte der Schutzfolie ab und achten Sie darauf, die Klebeflächen nicht mit den Fingern zu berühren.



- Legen Sie das Pflaster mit der selbstklebenden Seite auf den oberen oder unteren Rückenbereich, den Oberarm oder den Brustkorb und ziehen Sie dann die zweite Hälfte der Schutzfolie ab.



- Drücken Sie dann das Pflaster mit der Handfläche mindestens 30 Sekunden fest, sodass alle Kanten ordentlich haften.



Als Gedächtnisstütze können Sie beispielsweise den Wochentag mit einem feinen Kugelschreiber auf das Pflaster schreiben.

Tragen Sie das Pflaster ohne Unterbrechung, bis es Zeit ist, es durch ein neues zu ersetzen. Es kann sinnvoll sein, für neue Pflaster immer wieder verschiedene Stellen auszuprobieren, um herauszufinden, welche für Sie am angenehmsten sind und wo die Kleidung am wenigsten auf dem Pflaster reibt.

So nehmen Sie Ihr Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermales Pflaster ab

Ziehen Sie das Pflaster behutsam an einer Ecke ab, bis es langsam von der Haut gelöst ist. Falls Klebstoffrückstände auf Ihrer Haut bleiben sollten, befeuchten Sie behutsam diesen Bereich mit warmen Wasser und milder Seife oder verwenden Sie Babyöl um diese zu entfernen. Alkohol oder andere Lösungsmittel (Nagellackentferner oder andere Lösungsmittel) sollten nicht angewendet werden.

Waschen Sie Ihre Hände nach dem Entfernen des Pflasters mit Seife und Wasser. Im Fall eines Kontakts mit den Augen oder wenn die Augen nach der Handhabung des Pflasters rot werden, spülen Sie unverzüglich mit viel Wasser und holen Sie medizinischen Rat ein, falls die Symptome nicht zurückgehen.

Kann man mit Ihrem Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermalen Pflaster auch baden, schwimmen oder in die Sonne gehen?

- Baden, Schwimmen oder Duschen schaden dem Pflaster normalerweise nicht. Achten Sie jedoch darauf, dass das Pflaster sich nicht lockert oder löst.
- Setzen Sie das Pflaster nicht über längere Zeit äußeren Wärmequellen aus (z. B. übermäßige Sonnenstrahlung, Sauna, Solarium).

Was tun, wenn ein Pflaster sich löst?

Wenn ein Pflaster sich löst, kleben Sie für den Rest des Tages ein frisches Pflaster auf und wechseln Sie am nächsten Tag das Pflaster wie gewöhnlich zur gleichen Zeit.

Wann und wie lange wird Ihr Rivastigmin 3M Health Care Ltd. transdermales Pflaster getragen?

- Damit das Arzneimittel optimal wirkt, müssen Sie jeden Tag ein frisches Pflaster aufkleben, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit.
- Tragen Sie immer nur ein Rivastigmin 3M Health Care Ltd. Pflaster zur gleichen Zeit; und ersetzen Sie das Pflaster nach 24 Stunden durch ein neues.

Wenn Sie eine größere Menge von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehrere Pflaster gleichzeitig aufgeklebt haben, nehmen Sie sie alle ab und informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie versehentlich mehrere Pflaster getragen haben. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe. Bei manchen Menschen, die versehentlich zu viel Rivastigmin 3M Health Care Ltd. auf einmal eingenommen haben, sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen aufgetreten. Auch eine Verlangsamung des Herzschlags und Ohnmachtsanfälle können auftreten.

Wenn Sie die Anwendung von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. vergessen haben

Wenn Ihnen auffällt, dass Sie vergessen haben, ein Pflaster aufzukleben, holen Sie es sofort nach. Das nächste Pflaster kleben Sie dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit auf. Tragen Sie niemals zwei Pflaster auf einmal, um das vergessene Pflaster auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Rivastigmin 3M Health Care Ltd. abbrechen

Wenn Sie aufhören, die Pflaster zu verwenden, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel können auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können am ehesten dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

Nehmen Sie sofort Ihr Pflaster ab und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bei sich eins der folgenden Symptome bemerken, die schwere Ausmaße annehmen können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Appetitlosigkeit
- Schwindel
- Aufgeregtheit oder Schläfrigkeit
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu langsamer Herzschlag)
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Magengeschwür
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)
- Aggression

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Stürze

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Steife Arme oder Beine
- Zitternde Hände

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

- Allergische Reaktionen an der Stelle, auf der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit; z. B. Zittern, Steifheit, schlurfender Gang
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Bluthochdruck
- Krampfanfälle
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches in den Augen, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Veränderung von Leberfunktionswerten
- Ruhelosigkeit

Wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, nehmen Sie Ihr sofort Pflaster ab und informieren Sie Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen, die bei Rivastigmin 3M Health Care Ltd. Hartkapseln beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den transdermalen Pflastern auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Vermehrter Speichelfluss
- Appetitverlust
- Ruhelosigkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern oder Verwirrtheit
- Vermehrtes Schwitzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzrhythmus (z. B. zu schneller Herzschlag)
- Schlafstörungen
- Hinfallen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Krampfanfälle
- Darmgeschwür
- Brustschmerzen (können durch Herzmuskelkrämpfe verursacht werden)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- In einigen Fällen kam es bei heftigem Erbrechen zum Einreißen der Speiseröhre

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das im Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rivastigmin 3M Health Care Ltd. aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Verwenden Sie niemals ein Pflaster, das beschädigt aussieht oder Zeichen einer unsachgemäßen Behandlung zeigt.
- Nachdem Sie ein Pflaster abgenommen haben, falten Sie es in der Mitte zusammen, sodass die klebende Seite innen liegt, und drücken Sie die Klebeflächen zusammen. Stecken Sie das gebrauchte Pflaster wieder in seinen Beutel und entsorgen Sie es so, dass es nicht in die Hände von Kindern gelangen kann. Berühren Sie nicht Ihre Augen und waschen Sie sich mit Wasser und Seife die Hände, nachdem Sie das Pflaster abgenommen haben. Wenn der Hausmüll in Ihrer Gemeinde verbrannt wird, können Sie das Pflaster in den Restmüll geben. Andernfalls geben Sie die gebrauchten Pflaster in der Apotheke ab, möglichst wieder in der Originalverpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rivastigmin 3M Health Care Ltd. enthält

- Der Wirkstoff ist Rivastigmin.
 - Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein Pflaster setzt in 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei, hat eine Größe von 4,15 cm² und enthält 7,17 mg Rivastigmin.

- Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein Pflaster setzt in 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei, hat eine Größe von 8,3 cm² und enthält 14,33 mg Rivastigmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polyester, Poly(ethylen-co-vinylacetat), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) und Isopropylmyristat (Ph.Eur.).

Wie Rivastigmin 3M Health Care Ltd. aussieht und Inhalt der Packung

Die transdermalen Pflaster sind rechteckig mit abgerundeten Ecken, ungefähr 2,5 cm mal 1,8 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden) oder 3,5 cm mal 2,6 cm (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster) groß. Jedes Pflaster besteht aus einer Kombination aus einer abziehbaren, transparenten, geteilten die Freisetzung kontrollierenden Schicht, einer wirkstoffhaltigen Klebematrix und einer schützende Trägerschicht. Die Trägerschicht ist transparent bis halbtransparent, bedruckt mit "R5" (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 Stunden) oder "R10" (Rivastigmin 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster).

Die transdermalen Pflaster sind einzeln in versiegelten Beuteln verpackt. Die Pflaster sind in Packungen mit 7, 30, 60 und 90 Beuteln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgien

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

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 (0)1509 611611

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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