

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 4,6 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 4,15 cm² bevat 7,17 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Rechthoekige pleister, van ongeveer 2,5 cm x 1,8 cm met ronde hoeken. Elke pleister bevat een combinatie van een verwijderbare, transparante, verdeelde afgiftelaag, een functionele laag bevat het geneesmiddelenmatrix (DIA) en een beschermende onderlaag. De onderlaag is transparant tot doorschijnend, met de opdruk "R5" in een herhaald patroon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. Overeenkomstig iedere behandeling die wordt geïnitieerd bij patiënten met dementie. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is om regelmatig het geneesmiddel aan te brengen en de behandeling te bewaken.

Dosering

Pleisters voor transdermaal gebruik	Rivastigmine <i>in vivo</i> afgifte per 24 u
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u	4,6 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u	9,5 mg

Startdosis

De behandeling wordt gestart met 4,6 mg/24 u.

Onderhoudsdosis

Na minimaal vier weken behandeling en indien goed verdragen volgens de behandelend arts, dient de dosis van 4,6 mg/24 u verhoogd te worden naar 9,5 mg/24 u, dit is de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering, welke voortgezet dient te worden, zolang de patiënt therapeutisch voordeel blijft vertonen.

Dosisescalatie

9,5 mg/24 u is de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering, welke voortgezet dient te worden, zolang de patiënt therapeutisch voordeel blijft vertonen. Indien de dosering van 9,5 mg/24 u goed verdragen wordt en alleen na een minimale behandelingsduur van zes maanden, kan de behandelend arts overwegen om de dosis te verhogen naar 13,3 mg/24 u bij patiënten die een betekenisvolle cognitieve (bijv. een afname van de MMSE-score) en/of functionele (gebaseerd op de beoordeling van de arts) verslechtering hebben laten zien terwijl ze behandeld werden met de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering van 9,5 mg/24 u (zie rubriek 5.1).

Het klinische voordeel van rivastigmine dient regelmatig opnieuw beoordeeld te worden. Indien er geen bewijs meer is van een therapeutisch effect bij de optimale dosering, dient het stopzetten van de behandeling eveneens overwogen te worden.

Indien zich gastrointestinale bijwerkingen voordoen, dient de behandeling tijdelijk gestaakt te worden, totdat deze bijwerkingen zijn verdwenen. Als de behandeling met niet meer dan drie dagen onderbroken is, kan de behandeling met een pleister voor transdermaal gebruik van dezelfde dosis worden voortgezet. Anders dient behandeling opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u.

Omschakelen van capsules of orale oplossing naar pleisters voor transdermaal gebruik

Gebaseerd op een vergelijkbare blootstelling tussen orale en transdermale rivastigmine (zie rubriek 5.2) kunnen patiënten, die worden behandeld met rivastigmine capsules of orale oplossing, als volgt worden omgezet naar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik:

- Een patiënt op een dosis van 3 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.
- Een patiënt op een dosis van 6 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.
- Een patiënt op een stabiele en goed getolereerde dosis van 9 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik. Als de orale dosis van 9 mg/dag niet stabiel is en goed getolereerd wordt, wordt een omzetting naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik aanbevolen.
- Een patiënt op een dosis van 12 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.

Na omzetting naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, dient de dosis van 4,6 mg/24 u, op voorwaarde dat deze goed verdragen wordt na een minimale behandelingsduur van 4 weken, te worden verhoogd naar 9,5 mg/24 u, wat de aanbevolen werkzame dosering is.

Het wordt aanbevolen om de eerste pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen op de dag nadat de laatste orale dosis is ingenomen.

Speciale populaties

- Pediatrische populatie: er is geen relevante toepassing van Rivastigmine 3M Health Care Ltd. bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.
- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg: extra voorzichtigheid is geboden bij het titreren van de patiënt met een lichaamsgewicht onder de 50 kg tot boven de aanbevolen werkzame dosering van 9,5 mg/24u (zie rubriek 4.4). Deze patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren en zijn mogelijk eerder geneigd zijn behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.
- Gestoorde leverfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populatie zoals waargenomen bij de orale vormen, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met klinisch significant gestoorde leverfunctie meer bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4 en 5.2)
- Gestoorde nierfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populatie zoals waargenomen bij de orale vormen, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinische

significante gestoorde nierfunctie meer bijwerkingen zouden kunnen ervaren (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Pleisters voor transdermaal gebruik dienen eenmaal daags aangebracht te worden op een schone, droge, haarloze, intacte gezonde huid op de onder- of bovenrug, bovenarm of borst, op een plek waarlangs geen nauwsluitende kleding wrijft. Het wordt niet aanbevolen de pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen op de dij of de buik in verband met een verminderde biologische beschikbaarheid van rivastigmine, die is waargenomen wanneer de pleister voor transdermaal gebruik wordt aangebracht op deze plaatsen op het lichaam.

De pleister voor transdermaal gebruik dient niet aangebracht te worden op een rode, geïrriteerde of verwonde huid. Het opnieuw aanbrengen van een pleister op precies dezelfde plaats op de huid binnen 14 dagen dient vermeden te worden om het mogelijke risico op huidirritatie te voorkomen.

Patiënten en verzorgers dienen geïnstrueerd te worden over belangrijke toedieningsinstructies:

- De pleister van de vorige dag dient iedere dag voor het aanbrengen van een nieuwe pleister verwijderd te worden (zie rubriek 4.9).
- De pleister dient na 24 uur vervangen te worden door een nieuwe. Er mag slechts een pleister tegelijkertijd gedragen worden (zie rubriek 4.9).
- De pleister dient gedurende tenminste 30 seconden stevig aangedrukt te worden met de handpalm totdat de randen goed vastplakken.
- Als de pleister loslaat, dient een nieuwe aangebracht te worden voor de rest van de dag. De nieuwe pleister dient de volgende dag op de normale tijd vervangen te worden.
- De pleister kan in alledaagse situaties gebruikt worden, ook tijdens het baden en bij warm weer.
- De pleister mag niet voor langere periodes blootgesteld worden aan externe warmtebronnen (bijv. overmatig zonlicht, sauna, zonnebank).
- De pleister mag niet in stukken worden geknipt.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de toedieningsplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen, voornamelijk bij dosiswijzigingen. Wanneer de behandeling langer dan 3 dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u.

Overdosering als gevolg van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten.

Misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik hebben ernstige bijwerkingen tot gevolg gehad; in sommige gevallen was hiervoor ziekenhuisopname nodig en in zeldzame gevallen had dit de dood tot gevolg (zie rubriek 4.9). De meeste gevallen van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten hadden te maken met het niet verwijderen van de oude pleister bij het aanbrengen van een nieuwe, en het gebruik van meerdere pleisters tegelijkertijd. Patiënten en hun verzorgers dienen belangrijke aanbrenginstructies te krijgen voor Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.2).

Gastrointestinale aandoeningen

Gastrointestinale aandoeningen, zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van

dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Gewichtsverlies

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen tijdens gebruik van cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling met Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik gecontroleerd te worden.

Andere bijwerkingen

Voorzichtigheid is geboden wanneer Rivastigmine Actavis pleisters voor transdermaal gebruik worden voorgeschreven:

- aan patiënten met sick sinus-syndroom of geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).
- aan patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor deze aandoeningen, omdat rivastigmine de maagzuursecretie kan verhogen (zie rubriek 4.8).
- aan patiënten met een predispositie voor urinewegobstructie en convulsies, omdat cholinomimetica deze aandoeningen kunnen opwekken of verergeren.
- aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

Huidreacties op de toedieningsplaats

Huidreacties op de toedieningsplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Patiënten en verzorgers dienen overeenkomstig geïnstrueerd te worden.

Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de toedieningsplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na de verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de toedieningsplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zelden postmarketingmeldingen van patiënten die verspreide overgevoeligheidsreacties van de huid ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Andere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rivastigmine kan extrapyramidale symptomen verergeren of opwekken.

Contact met de ogen moet worden vermeden na aanraking van Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 5.3). Na het verwijderen van de pleister moeten de handen met water en zeep gewassen worden. In geval van contact met de ogen of als de ogen rood worden na het hanteren van de pleister, onmiddellijk spoelen met veel water en een arts raadplegen als de symptomen niet verdwijnen.

Speciale populaties:

- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen (zie

rubriek 4.2). Triter deze patiënten voorzichtig en controleer hen op bijwerkingen (bijv. hevige misselijkheid of overvloedig braken) en overweeg om de onderhoudsdosering te verlagen tot de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als er bijwerkingen optreden.

- Gestoorde leverfunctie: patiënten met een klinisch significante gestoorde leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Overweeg om bij deze patiënten de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als zowel de startdosis als de **maximale** dosis te gebruiken.
- Gestoorde nierfunctie: patiënten met een klinisch significante gestoorde nierfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Overweeg om bij deze patiënten de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als zowel de startdosis als de **maximale** dosis te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik.

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anestetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen en zou het de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen oraal rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies met gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombintijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en oraal rivastigmine.

Gelijktijdige toediening van rivastigmine met vaak voorgeschreven geneesmiddelen, zoals antacida, anti-emetica, antidiabetica, centraalwerkende antihypertensiva, bètablokkers, calciumkanaalblokkers, inotrope middelen, anti-angineuze middelen, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, oestrogenen, analgetica, benzodiazepines en antihistaminica, werd niet in verband gebracht met een verandering in de kinetiek van rivastigmine of een verhoogd risico op klinisch relevante bijwerkingen.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel rivastigmine het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de fertiliteit of embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen waargenomen, behalve bij doses gerelateerd aan maternale toxiciteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine syncope en delirium induceren. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie, die behandeld worden met rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Huidreacties op de aanbrengplaats (meestal milde tot matige erytheem op de aanbrengplaats), zijn de meest voorkomende bijwerkingen met het gebruik van rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik gezien. De daarna meest voorkomende bijwerkingen zijn gastrointestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid en braken.

Bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont de bijwerkingen die gemeld zijn bij 854 patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer die werden behandeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik met een duur van 24-48 weken en in post-marketing gegevens.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Urinewegsinfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexia, verminderde eetlust
Soms	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Angst, depressie, delirium, agitatie
Soms	Agressie
Niet bekend	Hallucinaties, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, syncope, duizeligheid
Soms	Psychomotorische hyperactiviteit
Zeer zelden	Extrapiramidale symptomen
Niet bekend	Verergering van de ziekte van Parkinson, epileptische aanval
Hartaandoeningen	
Soms	Bradycardie
Niet bekend	Atrioventriculair blok, atriumfibrilleren, tachycardie, sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsia, buikpijn
Soms	Maagzweer
Niet bekend	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis, verhoogde leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Vaak	Huiduitslag
Niet bekend	Pruritus, erytheem, urticaria, blaren, allergische dermatitis, verspreide cutane overgevoelighedsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Huidreacties op de plaats van toediening (bijvoorbeeld erytheem, pruritus, oedeem, dermatitis, irritatie op de aanbrengplaats), asthenische condities (bijvoorbeeld vermoeidheid, asthenie), koorts, gewichtsverlies
Zelden	Vallen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer doseringen hoger dan 13,3 mg/24 u werden gebruikt in bovengenoemde placebo gecontroleerde studie, werden slapeloosheid en hartfalen frequenter waargenomen dan met 13,3 mg/24 u of placebo, wat een dosis-effect relatie suggereert. Met 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik deden deze voorvallen zich echter niet met een hogere frequentie voor dan met placebo.

De volgende bijwerkingen zijn alleen waargenomen met rivastigmine capsules en orale oplossing en niet in klinische studies met pleisters voor transdermaal gebruik: slaperigheid, malaise, tremor, verwarring, toegenomen transpiratie (vaak); duodenumulceraties, angina pectoris (zelden); gastrointestinale bloeding, (zeer zelden); en enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (niet bekend).

Huidirritatie

In een 24-weken dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie werden bij ieder bezoek huidreacties beoordeeld gebruikmakend van een huidirritatie-classificatieschaal, waarmee de mate van erytheem, oedeem, schilferigheid, fissura, pruritus en een pijnlijk/stekend/brandend gevoel op de aanbrengplaats bepaald werd. Het meest frequent waargenomen symptoom was erytheem, welke binnen 24 uur in de overgrote meerderheid van de patiënten verdween. In de 24-weken dubbelblinde studie waren voor rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik de meest frequent waargenomen symptomen (huidirritatie classificatie schaal) zeer lichte (21,8%), milde (12,5%) of matige (6,5%) erytheem of zeer lichte (11,9%), milde (7,3%) of matige (5,0%) pruritus. De meest frequent waargenomen ernstige symptomen met rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik waren pruritus (1,7%) en erytheem (1,1%). De meeste huidreacties beperkten zich tot de aanbrengplaats en resulteerden bij slechts 2,4% van de patiënten in de met rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik behandelde groep in het stopzetten van de behandeling.

In een actief gecontroleerde klinische studie met een duur van 48 weken werden gevallen van huidirritatie als gemiddelde bijwerkingen vastgelegd door patiënt of verzorger. Gedurende de eerste 24 weken van de dubbelblinde periode met rivastigmine 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik en rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, waren de meest voorkomende gemelde gevallen van huidirritatie waren erytheem op de aanbrengplaats (5,7% versus 4,6%) en pruritus op de aanbrengplaats (3,6% versus 2,8%). De percentages namen in de behandelingsgroepen na verloop van tijd (>24 weken) af in beide rivastigmine 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik en rivastigmine 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik; in respectievelijk erytheem op de aanbrengplaats (0,8% versus 1,6%) en pruritus op de aanbrengplaats (0,4% versus 1,2%). Gedurende de gehele 48-weken dubbelblinde behandelingsfase leidde pruritus op de aanbrengplaats tot stopzetting bij 1,1% van de patiënten in iedere behandelingsgroep. De ernst van de reacties op de aanbrengplaats waren meestal mild tot matig en werden bij minder dan 2% van de patiënten beoordeeld als ernstig.

Een directe vergelijking van de percentage van gemelde gevallen van huidirritatie in deze studies kan niet worden gemaakt vanwege het verschil in de gebruikte methodes in het verzamelen van gegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op

deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering met oraal rivastigmine zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine voort. Wanneer er wel symptomen optraden betrof het misselijkheid, braken en diarree, hypertensie of hallucinaties. Wegens het bekende vagotonisch effect van cholinesteraseremmers op het hartritme kan er tevens bradycardie en/of syncope optreden. Eén geval van inname van 46 mg van oraal rivastigmine kwam voor; na conservatieve therapie herstelde de patiënt volledig binnen 24 uur. Overdosering met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik als gevolg van misbruik/doseringsfout (aanbrengen van meerdere pleisters tegelijk) zijn gerapporteerd in post-marketing setting. De typische verschijnselen, die zijn gemeld onder deze gevallen zijn gelijk aan die, die worden gezien bij gevallen van overdosering met rivastigmine orale formuleringen.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 3,4 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering alle Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik onmiddellijk te verwijderen en geen verdere pleisters voor transdermaal gebruik aan te brengen gedurende de volgende 24 uur. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere bijwerkingen dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons. Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door oraal rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosisafhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met oraal rivastigmine was vergelijkbaar met de remming van AChE-werkzaamheid.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer is aangetoond in een 24 weken durende dubbelblinde, placebo-gecontroleerde

basisstudie plus open-label extensiestudie en in een 48 weken durende dubbelblinde comparatorstudiestudie.

24-weeken placebo-gecontroleerde studie

De patiënten die deelnamen aan de placebo-gecontroleerde studie, hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-20. De werkzaamheid werd vastgesteld door gebruik te maken van onafhankelijke, domeinspecifieke bepalingsmethoden, die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 24-weeken behandelingsperiode. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven) en de ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, behoud van de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken). De resultaten na 24 weken voor de drie bepalingsmethoden zijn samengevat in Tabel 2.

Tabel 2

	Rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251	Rivastigmine capsules 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populatie			
ADAS-Cog			
Gemiddelde basislijn ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,5	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-waarde t.o.v. placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Gemiddelde score ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-waarde t.o.v. placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Gemiddelde basislijn ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-waarde t.o.v. placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p ≤ 0,05 t.o.v. placebo

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

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn waarde als covariantie.

Een negatieve ADAS-Cog verandering betekent verbetering. Een positieve ADCS-ADL verandering betekent verbetering.

² Gebaseerd op CMH-test (van Elteren test) gestratificeerd naar land. ADCS-CGIC scores <4 betekent verbetering.

De resultaten van patiënten, die een klinisch relevante respons vertoonden in de 24 weken placebo-gecontroleerde studie worden weergegeven in Tabel 3. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de ADCS-CGIC en geen verslechtering op de ADCS-ADL.

Tabel 3

	Patiënten met een klinisch significante respons (%)		
	Rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251	Rivastigmine capsules 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populatie			
Minstens 4 punten Verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de ADCS-CGIC en ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-waarde t.o.v. placebo	0,037*	0,004**	

*p<0,05 t.o.v. placebo

Volgens het compartimentenmodel, vertonen 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik een blootstelling, die vergelijkbaar is met die van een orale dosering van 12 mg/dag.

48 weken durende met een actieve comparatorgecontroleerde studie

Patiënten die deelnamen aan de met een actieve comparatorgecontroleerde studie hadden een baseline-MMSE-score van 10-24. De studie was opgezet om de werkzaamheid van 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik te vergelijken met de werkzaamheid van 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik tijdens een 48 weken durende dubbelblinde behandelingsfase bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die een functionele en cognitieve achteruitgang vertoonden na een initiële open-label behandelingsfase van 24-48 weken waarin ze behandeld werden met een onderhoudsdosering van 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik. Functionele achteruitgang werd beoordeeld door de onderzoeker en cognitieve achteruitgang werd gedefinieerd als een afname van de MMSE-score met ≥ 2 punten ten opzichte van de score tijdens het vorige bezoek of een afname van ≥ 3 punten vanaf baseline. De werkzaamheid werd vastgesteld door gebruik te maken van ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie) en de ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) voor de evaluatie van de instrumentele activiteiten, waaronder het op orde houden van de financiën, maaltijdbereiding, winkelen, het vermogen zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving en het vermogen om onbegeleid te zijn. De resultaten na 48 weken voor de twee bepalingmethoden zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4

Populatie/bezoek		Rivastigmine 13,3 mg/24u N = 265		Rivastigmine 9,5 mg/24 u N = 271		Rivastigmine 13,3 mg/24 u		Rivastigmine 9,5 mg/24 u
		n	gemiddeld	n	gemiddeld	DLSM	95% BI	p-waarde
ADAS-Cog LOCF	Baseline	264	34,4	268	34,9			
	DB-week 48	264	38,5	268	39,7			
	Verandering	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8			
	Week 48	265	23,1	271	19,6			
	Verandering	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

BI – betrouwbaarheidsinterval
DLSM - verandering in kleinste kwadratengemiddelde
LOCF – waarden laatste gebruikte observatie
ADAS-cog uitslag: een negatief DLSM-verschil geeft een grotere verbetering met Rivastigmine 13,3

mg/24u in vergelijking met Rivastigmine 9,5 mg/24 u.

ADCS-IADL uitslag: een positief DLSM-verschil geeft een grotere verbetering met Rivastigmine 13,3 mg/24 u in vergelijking met Rivastigmine 9,5 mg/24 u.

N is het aantal patiënten dat op baseline beoordeeld is (laatste beoordeling in de initiële open-labelfase) en met tenminste 1 beoordeling post-baseline heeft gehad (voor de LOCF).

De DLSM, 95% BI en p-waarde zijn gebaseerd op een ANCOVA-model (covariantie-analyse) dat gecorrigeerd is voor land en ADAS-cog uitslag op baseline.

*p<0,05

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rivastigmine in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie van rivastigmine uit rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik is traag. Na de eerste dosis worden detecteerbare plasmaconcentraties met een vertragingstijd van 0,5 uur waargenomen. C_{max} wordt na 10-16 uur bereikt. Na de piek nemen de plasmaconcentraties langzaam af gedurende de resterende 24 uur gebruiksperiode. Bij veelvuldig doseren (zoals bij steady state) zullen de plasmaconcentraties, nadat de vorige pleister voor transdermaal gebruik is vervangen door een nieuwe, eerst langzaam afnemen voor ongeveer gemiddeld 40 minuten, totdat de absorptie uit de nieuw aangebrachte pleister voor transdermaal gebruik sneller wordt dan de eliminatie en de plasmaniveaus weer beginnen toe te nemen om een nieuwe piek te bereiken na ongeveer 8 uur. Bij steady-state zijn de dalniveaus ongeveer 50% van de piekniveaus, in tegenstelling tot de orale toediening, waarbij de concentraties tot praktisch nul afnemen tussen de doses. Alhoewel minder uitgesproken dan met een orale toediening, neemt de blootstelling aan rivastigmine (C_{max} en AUC) bovenproportioneel toe met een factor 2,6 en 4,9 wanneer de dosis verhoogd wordt van 4,6 mg/24 u naar respectievelijk 9,5 mg/24 u en naar 13,3 mg/24 u. De fluctuatie index (FI), een maat voor het relatieve verschil tussen de piek- en dalniveaus ($(C_{max}-C_{min})/C_{gem}$), was 0,58 voor rivastigmine 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik 0,77 voor rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik en 0,72 voor rivastigmine 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik, waarmee een veel kleinere fluctuatie tussen de piek- en dalconcentraties wordt aangetoond dan voor de orale formulering (FI = 3,96 (6 mg/dag) en 4,15 (12 mg/dag)).

Met betrekking tot de plasmaconcentratie over 24 uur, kan de dosis rivastigmine, die gedurende 24 uur door de pleister wordt afgegeven (mg/24 u) niet direct worden gelijk gesteld aan de hoeveelheid (mg) rivastigmine, die een capsule bevat.

Na een eenmalige dosis was de interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters voor rivastigmine (genormaliseerd voor dosis/kg lichaamsgewicht) 43% (C_{max}) en 49% (AUC_{0-24u}) na transdermale toediening versus 74% en 103% na de orale formulering. De variabiliteit tussen de patiënten in een steady-state studie bij dementie bij de ziekte van Alzheimer was na het gebruik van de pleister voor transdermaal gebruik hoogstens 45% (C_{max}) en 43% (AUC_{0-24u}) en 71% en 73% na toediening van de orale formulering.

Een verband tussen de blootstelling aan het werkzaam bestanddeel bij steady-state (rivastigmine en metaboliet NAP226-90) en lichaamsgewicht werd waargenomen bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer. In vergelijking met een patiënt met een lichaamsgewicht van 65 kg zou de rivastigmine steady-state-concentratie ongeveer verdubbeld worden bij een patiënt met een lichaamsgewicht van 35 kg, terwijl voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 100 kg de concentraties ongeveer gehalveerd zouden worden. Het effect van het lichaamsgewicht op de blootstelling aan het werkzaam bestanddeel verdient speciale aandacht voor patiënten met een zeer laag lichaamsgewicht gedurende het optitreren (zie rubriek 4.4).

Blootstelling (AUC_{∞}) aan rivastigmine (en metaboliet NAP266-90) was het hoogst, wanneer de pleister voor transdermaal gebruik werd aangebracht op de bovenrug, borst of bovenarm en ongeveer 20-30% lager, wanneer aangebracht op de buik en dij.

Er was geen relevant accumulatie van rivastigmine of de metaboliet NAP266-90 in plasma bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, behalve dat de plasmaniveaus op de tweede dag van behandeling met de pleister voor transdermaal gebruik hoger waren dan op de eerste dag.

Distributie

Rivastigmine wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 40%). Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 3,4 uur na het verwijderen van de pleister voor transdermaal gebruik. Eliminatie was absorptiesnelheid-afhankelijk (flip-flop kinetiek), wat de langere $t_{1/2}$ na pleister (3,4 uur) vergeleken met orale of intraveneuze toediening (1,4 tot 1,7 uur) verklaart. Metabolisme is voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de metaboliet NAP266-90. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%). Gebaseerd op het bewijs van *in vitro* en dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij het metabolisme van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 liter/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 liter/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg, wat overeenkomt met de non-lineaire, evenredig-toename farmacokinetiek van rivastigmine als gevolg van verzadiging van zijn eliminatie.

De AUC_{∞} verhouding van metaboliet tot het oorspronkelijke middel was ongeveer 0,7 na de pleister voor transdermaal gebruik behandeling ten opzichte van 3,5 na orale toediening, wat erop wijst dat een veel lager metabolisme optreedt na toediening via de huid in vergelijking met de orale toediening. Er wordt minder NAP266-90 gevormd bij het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik, waarschijnlijk als gevolg van de afwezigheid van presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme, in tegenstelling tot de orale toediening.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt in sporen in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute na toepassing van de pleister voor transdermaal gebruik. Na toediening van oraal C_{14} -rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden.

Oudere populatie

Leeftijd had geen invloed op de blootstelling aan rivastigmine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, die behandeld werden met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met leverinsufficiëntie. Na orale toediening was de C_{max} van rivastigmine ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met nierinsufficiëntie. Na orale toediening waren de C_{max} en AUC van rivastigmine meer dan tweemaal zo hoog bij Alzheimer patiënten met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in C_{max} en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde orale en topicale doses bij muizen, ratten, konijnen, honden en minipigs leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen was de orale en topicale dosering in de dierstudies beperkt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in vitro*- en *in vivo* testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis, die de verwachte klinische blootstelling 10^4 maal overschrijdt. De *in vivo* micronucleus test was negatief.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in orale en topicale studies bij muizen en in een orale studie bij ratten bij de maximaal getolereerde dosis. De blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten was ongeveer equivalent aan de blootstelling in de mens met hoogste dosering van rivastigmine capsules en pleisters voor transdermaal gebruik.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Crade studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. Specifieke dermale studies bij zwangere dieren zijn niet uitgevoerd.

Rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik waren niet fototoxisch. In sommige andere huidtoxiciteitsstudies werd een zwak irriterend effect op de huid van de laboratoriumdieren waargenomen, inclusief bij de controlegroep. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor de mogelijkheid dat rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik licht erytheem bij patiënten kan veroorzaken. Na aanbrengen in konijnenogen in een primaire oogirritatiestudie veroorzaakte rivastigmine roodheid en zwelling van de conjunctiva, opaciteit van de cornea en miosis, welke aanhielden gedurende 7 dagen. Daarom dient de patiënt/verzorger na aanraking van de pleisters contact met de ogen te vermijden (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Steunlaag:

- Polyester en ethylvinylacetaat

Geneesmiddelenmatrix (DIA):

- Acrylaat-copolymer hechtmiddel
- Isopropylmyristaat

Afgiftelaag

- polyester

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om belemmering van de klevende eigenschappen van de pleister voor transdermaal gebruik te voorkomen, dient er geen crème, lotion of poeder aangebracht te worden op het gebied van de huid waar de pleister zal worden aangebracht.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een door warmte verzegelde sachet gemaakt van papier/aluminium/acrylonitrile methacrylaat copolymer materiaal. Eén sachet bevat één pleister voor transdermaal gebruik.

Beschikbaar in dozen met 7, 30, 60 en 90 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik moeten worden dubbelgevouwen, met de plakkant naar binnen, in de oorspronkelijke sachet worden gedaan en veilig worden weggegooid, buiten het bereik en zicht van kinderen. Iedere gebruikte of ongebruikte pleister voor transdermaal gebruik dient te worden weggegooid overeenkomstig lokale voorschriften of teruggebracht te worden naar de apotheek.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 9,5 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 8,3 cm² bevat 14,33 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Rechthoekige pleister, van ongeveer 3,5 cm x 2,6 cm met ronde hoeken. Elke pleister bevat een combinatie van een verwijderbare, transparante, verdeelde afgiftelaag, een functionele laag bevat de geneesmiddelenmatrix (DIA) en een beschermende onderlaag. De beschermende onderlaag is transparant tot doorschijnend, met de opdruk "R10" in een herhaald patroon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. Overeenkomstig iedere behandeling die wordt geïnitieerd bij patiënten met dementie. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is om regelmatig het geneesmiddel aan te brengen en de behandeling te bewaken.

Dosering

Pleisters voor transdermaal gebruik	Rivastigmine <i>in vivo</i> afgifte per 24 u
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u	4,6 mg
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u	9,5 mg

Startdosis

De behandeling wordt gestart met 4,6 mg/24 u.

Onderhoudsdosis

Na minimaal vier weken behandeling en indien goed verdragen volgens de behandelend arts, dient de dosis van 4,6 mg/24 u verhoogd te worden naar 9,5 mg/24 u, dit is de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering, welke voortgezet dient te worden, zolang de patiënt therapeutisch voordeel blijft vertonen.

Dosisescalatie

9,5 mg/24 u is de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering, welke voortgezet dient te worden, zolang de patiënt therapeutisch voordeel blijft vertonen. Indien de dosering van 9,5 mg/24 u goed verdragen wordt en alleen na een minimale behandelingsduur van zes maanden, kan de behandelend arts overwegen om de dosis te verhogen naar 13,3 mg/24 u bij patiënten die een betekenisvolle cognitieve (bijv. een afname van de MMSE-score) en/of functionele (gebaseerd op de beoordeling van de arts) verslechtering hebben laten zien terwijl ze behandeld werden met de aanbevolen dagelijkse werkzame dosering van 9,5 mg/24 u (zie rubriek 5.1).

Het klinische voordeel van rivastigmine dient regelmatig opnieuw beoordeeld te worden. Indien er geen bewijs meer is van een therapeutisch effect bij de optimale dosering, dient het stopzetten van de behandeling eveneens overwogen te worden.

Indien zich gastrointestinale bijwerkingen voordoen, dient de behandeling tijdelijk gestaakt te worden, totdat deze bijwerkingen zijn verdwenen. Als de behandeling met niet meer dan drie dagen onderbroken is, kan de behandeling met een pleister voor transdermaal gebruik van dezelfde dosis worden voortgezet. Anders dient behandeling opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u.

Omschakelen van capsules of orale oplossing naar pleisters voor transdermaal gebruik

Gebaseerd op een vergelijkbare blootstelling tussen orale en transdermale rivastigmine (zie rubriek 5.2) kunnen patiënten, die worden behandeld met rivastigmine capsules of orale oplossing, als volgt worden omgezet naar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik:

- Een patiënt op een dosis van 3 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.
- Een patiënt op een dosis van 6 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.
- Een patiënt op een stabiele en goed getolereerde dosis van 9 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik. Als de orale dosis van 9 mg/dag niet stabiel is en goed getolereerd wordt, wordt een omzetting naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik aanbevolen.
- Een patiënt op een dosis van 12 mg/dag orale rivastigmine kan worden omgezet naar 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik.

Na omzetting naar 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, dient de dosis van 4,6 mg/24 u, op voorwaarde dat deze goed verdragen wordt na een minimale behandelingsduur van 4 weken, te worden verhoogd naar 9,5 mg/24 u, wat de aanbevolen werkzame dosering is.

Het wordt aanbevolen om de eerste pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen op de dag nadat de laatste orale dosis is ingenomen.

Speciale populaties

- Pediatrie: er is geen relevante toepassing van Rivastigmine 3M Health Care Ltd. bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.
- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg: extra voorzichtigheid is geboden bij het titreren van de patiënt met een lichaamsgewicht onder de 50 kg tot boven de aanbevolen werkzame dosering van 9,5 mg/24u (zie rubriek 4.4). Deze patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren en zijn mogelijk eerder geneigd zijn behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.
- Gestoorte leverfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populatie zoals waargenomen bij de orale vormen, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met klinisch significant gestoorde leverfunctie meer bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4 en 5.2)
- Gestoorte nierfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populatie zoals waargenomen bij de orale vormen, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinische

significante gestoorde nierfunctie meer bijwerkingen zouden kunnen ervaren (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Pleisters voor transdermaal gebruik dienen eenmaal daags aangebracht te worden op een schone, droge, haarloze, intacte gezonde huid op de onder- of bovenrug, bovenarm of borst, op een plek waarlangs geen nauwsluitende kleding wrijft. Het wordt niet aanbevolen de pleister voor transdermaal gebruik aan te brengen op de dij of de buik in verband met een verminderde biologische beschikbaarheid van rivastigmine, die is waargenomen wanneer de pleister voor transdermaal gebruik wordt aangebracht op deze plaatsen op het lichaam.

De pleister voor transdermaal gebruik dient niet aangebracht te worden op een rode, geïrriteerde of verwonde huid. Het opnieuw aanbrengen van een pleister op precies dezelfde plaats op de huid binnen 14 dagen dient vermeden te worden om het mogelijke risico op huidirritatie te voorkomen.

Patiënten en verzorgers dienen geïnstrueerd te worden over belangrijke toedieningsinstructies:

- De pleister van de vorige dag dient iedere dag voor het aanbrengen van een nieuwe pleister verwijderd te worden (zie rubriek 4.9).
- De pleister dient na 24 uur vervangen te worden door een nieuwe. Er mag slechts een pleister tegelijkertijd gedragen worden (zie rubriek 4.9).
- De pleister dient gedurende tenminste 30 seconden stevig aangedrukt te worden met de handpalm totdat de randen goed vastplakken.
- Als de pleister loslaat, dient een nieuwe aangebracht te worden voor de rest van de dag. De nieuwe pleister dient de volgende dag op de normale tijd vervangen te worden.
- De pleister kan in alledaagse situaties gebruikt worden, ook tijdens het baden en bij warm weer.
- De pleister mag niet voor langere periodes blootgesteld worden aan externe warmtebronnen (bijv. overmatig zonlicht, sauna, zonnebank).
- De pleister mag niet in stukken worden geknipt.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de toedieningsplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen, voornamelijk bij dosiswijzigingen. Wanneer de behandeling langer dan 3 dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u.

Overdosering als gevolg van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten.

Misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik hebben ernstige bijwerkingen tot gevolg gehad; in sommige gevallen was hiervoor ziekenhuisopname nodig en in zeldzame gevallen had dit de dood tot gevolg (zie rubriek 4.9). De meeste gevallen van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten hadden te maken met het niet verwijderen van de oude pleister bij het aanbrengen van een nieuwe, en het gebruik van meerdere pleisters tegelijkertijd. Patiënten en hun verzorgers dienen belangrijke aanbrenginstructies te krijgen voor Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.2).

Gastrointestinale aandoeningen

Gastrointestinale aandoeningen, zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van

dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Gewichtsverlies

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen tijdens gebruik van cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling met Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik gecontroleerd te worden.

Andere bijwerkingen

Voorzichtigheid is geboden wanneer Rivastigmine Actavis pleisters voor transdermaal gebruik worden voorgeschreven:

- aan patiënten met sick sinus-syndroom of geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).
- aan patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor deze aandoeningen, omdat rivastigmine de maagzuursecretie kan verhogen (zie rubriek 4.8).
- aan patiënten met een predispositie voor urinewegobstructie en convulsies, omdat cholinomimetica deze aandoeningen kunnen opwekken of verergeren.
- aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

Huidreacties op de toedieningsplaats

Huidreacties op de toedieningsplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Patiënten en verzorgers dienen overeenkomstig geïnstrueerd te worden.

Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de toedieningsplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na de verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de toedieningsplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zelden postmarketingmeldingen van patiënten die verspreide overgevoeligheidsreacties van de huid ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Andere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rivastigmine kan extrapyramidale symptomen verergeren of opwekken.

Contact met de ogen moet worden vermeden na aanraking van Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 5.3). Na het verwijderen van de pleister moeten de handen met water en zeep gewassen worden. In geval van contact met de ogen of als de ogen rood worden na het hanteren van de pleister, onmiddellijk spoelen met veel water en een arts raadplegen als de symptomen niet verdwijnen.

Speciale populaties:

- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen (zie rubriek 4.2). Trefteer deze patiënten voorzichtig en controleer hen op bijwerkingen (bijv. hevige

- misselijkheid of overvloedig braken) en overweeg om de onderhoudsdosering te verlagen tot de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als er bijwerkingen optreden.
- Gestoorde leverfunctie: patiënten met een klinisch significante gestoorde leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Overweeg om bij deze patiënten de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als zowel de startdosis als de **maximale** dosis te gebruiken.
 - Gestoorde nierfunctie: patiënten met een klinisch significante gestoorde nierfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Overweeg om bij deze patiënten de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als zowel de startdosis als de **maximale** dosis te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik.

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anestetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen en zou het de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen oraal rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies met gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombintijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en oraal rivastigmine.

Gelijktijdige toediening van rivastigmine met vaak voorgeschreven geneesmiddelen, zoals antacida, anti-emetica, antidiabetica, centraalwerkende antihypertensiva, bètablokkers, calciumkanaalblokkers, inotrope middelen, anti-angineuze middelen, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, oestrogenen, analgetica, benzodiazepines en antipsychotica, werd niet in verband gebracht met een verandering in de kinetiek van rivastigmine of een verhoogd risico op klinisch relevante bijwerkingen.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel rivastigmine het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen veranderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de fertiliteit of embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen waargenomen, behalve bij doses gerelateerd aan maternale toxiciteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine syncope en delirium induceren. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie, die behandeld worden met rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Huidreacties op de aanbrengplaats (meestal milde tot matige erytheem op de aanbrengplaats), zijn de meest voorkomende bijwerkingen met het gebruik van rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik gezien. De daarna meest voorkomende bijwerkingen zijn gastrointestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid en braken.

Bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont de bijwerkingen die gemeld zijn bij 854 patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer die werden behandeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik met een duur van 24-48 weken en in post-marketing gegevens.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Urineweg infectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexia, verminderde eetlust
Soms	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Angst, depressie, delirium, agitatie
Soms	Agressie
Niet bekend	Hallucinaties, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, syncope, duizeligheid
Soms	Psychomotorische hyperactiviteit
Zeer zelden	Extrapiramidale symptomen
Niet bekend	Verergering van de ziekte van Parkinson, epileptische aanval
Hartaandoeningen	
Soms	Bradycardie
Niet bekend	Atrioventriculair blok, atriumfibrilleren, tachycardie, sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsia, buikpijn
Soms	Maagzweer
Niet bekend	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis, verhoogde leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag

Niet bekend	Pruritus, erytheem, urticaria, blaren, allergische dermatitis, verspreide cutane overgevoelighedsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Huidreacties op de plaats van toediening (bijvoorbeeld erytheem, pruritus, oedeem, dermatitis, irritatie op de aanbrenghaats, asthenische condities (bijvoorbeeld vermoeidheid, asthenie), koorts, gewichtsverlies
Zelden	Vallen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer doseringen hoger dan 13,3 mg/24 u werden gebruikt in bovengenoemde placebo gecontroleerde studie, werden slapeloosheid en hartfalen frequenter waargenomen dan met 13,3 mg/24 u of placebo, wat een dosis-effect relatie suggereert. Met 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik deden deze voorvallen zich echter niet met een hogere frequentie voor dan met placebo.

De volgende bijwerkingen zijn alleen waargenomen met rivastigmine capsules en orale oplossing en niet in klinische studies met pleisters voor transdermaal gebruik: slaperigheid, malaise, tremor, verwarring, toegenomen transpiratie (vaak); duodenumulceraties, angina pectoris (zelden); gastrointestinale bloeding, (zeer zelden); en enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (niet bekend).

Huidirritatie

In een 24-weeken dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie werden bij ieder bezoek huidreacties beoordeeld gebruikmakend van een huidirritatie classificatieschaal, waarmee de mate van erytheem, oedeem, schilferigheid, fissura, pruritus en een pijnlijk/stekend/brandend gevoel op de aanbrenghaats bepaald werd. Het meest frequent waargenomen symptoom was erytheem, welke binnen 24 uur in de overgrote meerderheid van de patiënten verdween. In de 24-weeken dubbelblinde studie waren voor rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik de meest frequent waargenomen symptomen (huidirritatie classificatie schaal) zeer lichte (21,8%), milde (12,5%) of matige (6,5%) erytheem of zeer lichte (11,9%), milde (7,3%) of matige (5,0%) pruritus. De meest frequent waargenomen ernstige symptomen met rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik waren pruritus (1,7%) en erytheem (1,1%). De meeste huidreacties beperkten zich tot de aanbrenghaats en resulteerden bij slechts 2,4% van de patiënten in de met rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik behandelde groep in het stopzetten van de behandeling.

In een actief gecontroleerde klinische studie met een duur van 48 weken werden gevallen van huidirritatie als gemelde bijwerkingen vastgelegd door patiënt of verzorger. Gedurende de eerste 24 weken van de dubbelblinde periode met rivastigmine 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik en rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, waren de meest voorkomende gemelde gevallen van huidirritatie waren erytheem op de aanbrenghaats (5,7% versus 4,6%) en pruritus op de aanbrenghaats (3,6% versus 2,8%). De percentages namen in de behandelingsgroepen na verloop van tijd (>24 weken) af in beide rivastigmine 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik en rivastigmine 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik; in respectievelijk erytheem op de aanbrenghaats (0,8% versus 1,6%) en pruritus op de aanbrenghaats (0,4% versus 1,2%). Gedurende de gehele 48-weeken dubbelblinde behandelingsfase leidde pruritus op de aanbrenghaats tot stopzetting bij 1,1% van de patiënten in iedere behandelingsgroep. De ernst van de reacties op de aanbrenghaats waren meestal mild tot matig en werden bij minder dan 2% van de patiënten beoordeeld als ernstig.

Een directe vergelijking van de percentage van gemelde gevallen van huidirritatie in deze studies kan niet worden gemaakt vanwege het verschil in de gebruikte methodes in het verzamelen van gegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering met oraal rivastigmine zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine voort. Wanneer er wel symptomen optraden betrof het misselijkheid, braken en diarree, hypertensie of hallucinaties. Wegens het bekende vagotonisch effect van cholinesteraseremmers op het hartritme kan er tevens bradycardie en/of syncope optreden. Eén geval van inname van 46 mg van oraal rivastigmine kwam voor; na conservatieve therapie herstelde de patiënt volledig binnen 24 uur. Overdosering met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik als gevolg van misbruik/doseringsfout (aanbrengen van meerdere pleisters tegelijk) zijn gerapporteerd in post-marketing setting. De typische verschijnselen, die zijn gemeld onder deze gevallen zijn gelijk aan die, die worden gezien bij gevallen van overdosering met rivastigmine orale formuleringen.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 3,4 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering alle Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pleisters voor transdermaal gebruik onmiddellijk te verwijderen en geen verdere pleisters voor transdermaal gebruik aan te brengen gedurende de volgende 24 uur. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere bijwerkingen dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons. Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door oraal rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosisafhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met oraal rivastigmine was vergelijkbaar met de remming van AChE-werkzaamheid.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer is aangetoond in een 24 weken durende dubbelblinde, placebo-gecontroleerde

basisstudie plus open-label extensiestudie en in een 48 weken durende dubbelblinde comparatorstudiestudie.

24-weeken placebo-gecontroleerde studie

De patiënten die deelnamen aan de placebo-gecontroleerde studie, hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-20. De werkzaamheid werd vastgesteld door gebruik te maken van onafhankelijke, domeinspecifieke bepalingsmethoden, die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 24-weeken behandelingsperiode. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven) en de ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, behoud van de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken). De resultaten na 24 weken voor de drie bepalingsmethoden zijn samengevat in Tabel 2.

Tabel 2

	Rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251	Rivastigmine capsules 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populatie			
ADAS-Cog			
Gemiddelde basislijn ± SD	(n=248) 27,0 ± 10,5	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-waarde t.o.v. placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Gemiddelde score ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
p-waarde t.o.v. placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Gemiddelde basislijn ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-waarde t.o.v. placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p ≤ 0,05 t.o.v. placebo

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

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn waarde als covariantie.

Een negatieve ADAS-Cog verandering betekent verbetering. Een positieve ADCS-ADL verandering betekent verbetering.

² Gebaseerd op CMH-test (van Elteren test) gestratificeerd naar land. ADCS-CGIC scores <4 betekent verbetering.

De resultaten van patiënten, die een klinisch relevante respons vertoonden in de 24 weken placebo-gecontroleerde studie worden weergegeven in Tabel 3. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de ADCS-CGIC en geen verslechtering op de ADCS-ADL.

Tabel 3

	Patiënten met een klinisch significante respons (%)		
	Rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251	Rivastigmine capsules 12 mg/dag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF populatie			
Minstens 4 punten Verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de ADCS-CGIC en ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-waarde t.o.v. placebo	0,037*	0,004**	

*p<0,05 t.o.v. placebo

Volgens het compartimentenmodel, vertonen 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik een blootstelling, die vergelijkbaar is met die van een orale dosering van 12 mg/dag.

48 weken durende met een actieve comparatorgecontroleerde studie

Patiënten die deelnamen aan de met een actieve comparatorgecontroleerde studie hadden een baseline-MMSE-score van 10-24. De studie was opgezet om de werkzaamheid van 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik te vergelijken met de werkzaamheid van 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik tijdens een 48 weken durende dubbelblinde behandelingsfase bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die een functionele en cognitieve achteruitgang vertoonden na een initiële open-label behandelingsfase van 24-48 weken waarin ze behandeld werden met een onderhoudsdosering van 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik. Functionele achteruitgang werd beoordeeld door de onderzoeker en cognitieve achteruitgang werd gedefinieerd als een afname van de MMSE-score met ≥ 2 punten ten opzichte van de score tijdens het vorige bezoek of een afname van ≥ 3 punten vanaf baseline. De werkzaamheid werd vastgesteld door gebruik te maken van ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie) en de ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) voor de evaluatie van de instrumentele activiteiten, waaronder het op orde houden van de financiën, maaltijdbereiding, winkelen, het vermogen zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving en het vermogen om onbegeleid te zijn. De resultaten na 48 weken voor de twee bepalingmethoden zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4

Populatie/bezoek		Rivastigmine 13,3 mg/24u N = 265		Rivastigmine 9,5 mg/24 u N = 271		Rivastigmine 13,3 mg/24 u		Rivastigmine 9,5 mg/24 u
		n	gemiddeld	n	gemiddeld	DLSM	95% BI	p-waarde
ADAS-Cog LOCF	Baseline	264	34,4	268	34,9			
	DB-week 48	264	38,5	268	39,7			
	Verandering	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL LOCF	Baseline	265	27,5	271	25,8			
	Week 48	265	23,1	271	19,6			
	Verandering	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

BI – betrouwbaarheidsinterval
DLSM - verandering in kleinste kwadratengemiddelde
LOCF – waarden laatste gebruikte observatie
ADAS-cog uitslag: een negatief DLSM-verschil geeft een grotere verbetering met Rivastigmine 13,3

mg/24u in vergelijking met Rivastigmine 9,5 mg/24 u.

ADCS-IADL uitslag: een positief DLSM-verschil geeft een grotere verbetering met Rivastigmine 13,3 mg/24 u in vergelijking met Rivastigmine 9,5 mg/24 u.

N is het aantal patiënten dat op baseline beoordeeld is (laatste beoordeling in de initiële open-labelfase) en met tenminste 1 beoordeling post-baseline heeft gehad (voor de LOCF).

De DLSM, 95% BI en p-waarde zijn gebaseerd op een ANCOVA-model (covariantie-analyse) dat gecorrigeerd is voor land en ADAS-cog uitslag op baseline.

*p<0,05

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rivastigmine in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie van rivastigmine uit rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik is traag. Na de eerste dosis worden detecteerbare plasmaconcentraties met een vertragingstijd van 0,5 uur waargenomen. C_{max} wordt na 10-16 uur bereikt. Na de piek nemen de plasmaconcentraties langzaam af gedurende de resterende 24 uur gebruiksperiode. Bij veelvuldig doseren (zoals bij steady state) zullen de plasmaconcentraties, nadat de vorige pleister voor transdermaal gebruik is vervangen door een nieuwe, eerst langzaam afnemen voor ongeveer gemiddeld 40 minuten, totdat de absorptie uit de nieuw aangebrachte pleister voor transdermaal gebruik sneller wordt dan de eliminatie en de plasmaniveaus weer beginnen toe te nemen om een nieuwe piek te bereiken na ongeveer 8 uur. Bij steady-state zijn de dalniveaus ongeveer 50% van de piekniveaus, in tegenstelling tot de orale toediening, waarbij de concentraties tot praktisch nul afnemen tussen de doses. Alhoewel minder uitgesproken dan met een orale toediening, neemt de blootstelling aan rivastigmine (C_{max} en AUC) bovenproportioneel toe met een factor 2,6 en 4,9 wanneer de dosis verhoogd wordt van 4,6 mg/24 u naar respectievelijk 9,5 mg/24 u en naar 13,3 mg/24 u. De fluctuatiesindex (FI), een maat voor het relatieve verschil tussen de piek- en dalniveaus ($(C_{max}-C_{min})/C_{gem}$), was 0,58 voor rivastigmine 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, 0,77 voor rivastigmine 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik en 0,72 voor rivastigmine 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik, waarmee een veel kleinere fluctuatie tussen de piek- en dalconcentraties wordt aangetoond dan voor de orale formulering (FI = 3,96 (6 mg/dag) en 4,15 (12 mg/dag)).

Met betrekking tot de plasmaconcentratie over 24 uur, kan de dosis rivastigmine, die gedurende 24 uur door de pleister wordt afgegeven (mg/24 u) niet direct worden gelijk gesteld aan de hoeveelheid (mg) rivastigmine, die een capsule bevat.

Na een eenmalige dosis was de interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters voor rivastigmine (genormaliseerd voor dosis/kg lichaamsgewicht) 43% (C_{max}) en 49% (AUC_{0-24u}) na transdermale toediening versus 74% en 103% na de orale formulering. De variabiliteit tussen de patiënten in een steady-state studie bij dementie bij de ziekte van Alzheimer was na het gebruik van de pleister voor transdermaal gebruik hoogstens 45% (C_{max}) en 43% (AUC_{0-24u}) en 71% en 73% na toediening van de orale formulering.

Een verband tussen de blootstelling aan het werkzaam bestanddeel bij steady-state (rivastigmine en metaboliet NAP226-90) en lichaamsgewicht werd waargenomen bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer. In vergelijking met een patiënt met een lichaamsgewicht van 65 kg zou de rivastigmine steady-state-concentratie ongeveer verdubbeld worden bij een patiënt met een lichaamsgewicht van 35 kg, terwijl voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 100 kg de concentraties ongeveer gehalveerd zouden worden. Het effect van het lichaamsgewicht op de blootstelling aan het werkzaam bestanddeel verdient speciale aandacht voor patiënten met een zeer laag lichaamsgewicht gedurende het optitreren (zie rubriek 4.4).

Blootstelling (AUC_{∞}) aan rivastigmine (en metaboliet NAP266-90) was het hoogst, wanneer de pleister voor transdermaal gebruik werd aangebracht op de bovenrug, borst of bovenarm en ongeveer 20-30% lager, wanneer aangebracht op de buik en dij.

Er was geen relevant accumulatie van rivastigmine of de metaboliet NAP266-90 in plasma bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, behalve dat de plasmaniveaus op de tweede dag van behandeling met de pleister voor transdermaal gebruik hoger waren dan op de eerste dag.

Distributie

Rivastigmine wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 40%). Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 3,4 uur na het verwijderen van de pleister voor transdermaal gebruik. Eliminatie was absorptiesnelheid-afhankelijk (flip-flop kinetiek), wat de langere $t_{1/2}$ na pleister (3,4 uur) vergeleken met orale of intraveneuze toediening (1,4 tot 1,7 uur) verklaart. Metabolisme is voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de metaboliet NAP266-90. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%). Gebaseerd op het bewijs van *in vitro* en dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij het metabolisme van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 liter/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 liter/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg, wat overeenkomt met de non-lineaire, evenredig-toename farmacokinetiek van rivastigmine als gevolg van verzadiging van zijn eliminatie.

De AUC_{∞} verhouding van metaboliet tot het oorspronkelijke middel was ongeveer 0,7 na de pleister voor transdermaal gebruik behandeling ten opzichte van 3,5 na orale toediening, wat erop wijst dat een veel lager metabolisme optreedt na toediening via de huid in vergelijking met de orale toediening. Er wordt minder NAP266-90 gevormd bij het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik, waarschijnlijk als gevolg van de afwezigheid van presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme, in tegenstelling tot de orale toediening.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt in sporen in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute na toepassing van de pleister voor transdermaal gebruik. Na toediening van oraal C^{14} -rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden.

Oudere populatie

Leeftijd had geen invloed op de blootstelling aan rivastigmine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, die behandeld werden met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met leverinsufficiëntie. Na orale toediening was de C_{max} van rivastigmine ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met nierinsufficiëntie. Na orale toediening waren de C_{max} en AUC van rivastigmine meer dan tweemaal zo hoog bij Alzheimer patiënten met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in C_{max} en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde orale en topicale doses bij muizen, ratten, konijnen, honden en minipigs leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen was de orale en topicale dosering in de dierstudies beperkt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in vitro*- en *in vivo* testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis, die de verwachte klinische blootstelling 10^4 maal overschrijdt. De *in vivo* micronucleus test was negatief.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in orale en topicale studies bij muizen en in een orale studie bij ratten bij de maximaal getolereerde dosis. De blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten was ongeveer equivalent aan de blootstelling in de mens met hoogste dosering van rivastigmine capsules en pleisters voor transdermaal gebruik.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Crade studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. Specifieke dermale studies bij zwangere dieren zijn niet uitgevoerd.

Rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik waren niet fototoxisch. In sommige andere huidtoxiciteitsstudies werd een zwak irriterend effect op de huid van de laboratoriumdieren waargenomen, inclusief bij de controlegroep. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor de mogelijkheid dat rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik licht erythem bij patiënten kan veroorzaken. Na aanbrengen in konijnenogen in een primaire oogirritatiestudie veroorzaakte rivastigmine roodheid en zwelling van de conjunctiva, opaciteit van de cornea en miosis, welke aanhielden gedurende 7 dagen. Daarom dient de patiënt/verzorger na aanraking van de pleisters contact met de ogen te vermijden (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Steunlaag:

- Polyester en ethylvinylacetaat

Geneesmiddelenmatrix (DIA):

- Acrylaat-copolymer hechtmiddel
- Isopropylmyristaat

Afgiftelaag

- polyester

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om belemmering van de klevende eigenschappen van de pleister voor transdermaal gebruik te voorkomen, dient er geen crème, lotion of poeder aangebracht te worden op het gebied van de huid waar de pleister zal worden aangebracht.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een door warmte verzegelde sachet gemaakt van papier/aluminium/acrylonitrile methacrylaat copolymer materiaal. Eén sachet bevat één pleister voor transdermaal gebruik.

Beschikbaar in dozen met 7, 30, 60 en 90 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik moeten worden dubbelgevouwen, met de plakkant naar binnen, in de oorspronkelijke sachet worden gedaan en veilig worden weggegooid, buiten het bereik en zicht van kinderen. Iedere gebruikte of ongebruikte pleister voor transdermaal gebruik dient te worden weggegooid overeenkomstig lokale voorschriften of teruggebracht te worden naar de apotheek.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/911/005
EU/1/14/911/006
EU/1/14/911/007
EU/1/14/911/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Enestia
Klöknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

Op het moment van toekenning van de handelsvergunning is indiening van een periodiek veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel niet verplicht.

Echter de vergunninghouder zal voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen indienen als het middel voorkomt op de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder zorgt ervoor dat, na overleg en overeenstemming met de nationale bevoegde autoriteiten in elke lidstaat waar Rivastigmine 3M Health Care Ltd. is, op de markt bij de lancering en na de lancering van de transdermale pleister alle artsen die naar verwachting Rivastigmine 3M Health Care Ltd. voorschrijven zijn voorzien van een informatiepakket met daarin de volgende elementen:

- Samenvatting van de Productkenmerken
- Patiënt herinneringskaart

- Instructies om aan patiënten en zorgverleners te geven voor de patiënt herinneringskaart

De patiënt herinneringskaart moet de volgende kernboodschappen bevatten:

- Verwijder de vorige pleister voordat u ÉÉN nieuwe pleister aanbrengt.
- Enkel één pleister per dag.
- Knip de pleister niet in stukken.
- Druk de pleister gedurende ten minste 30 seconden stevig vast op zijn plaats met de handpalm.
- Hoe de herinneringskaart te gebruiken voor het vastleggen van het aanbrengen en verwijderen van de pleister.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BESCUIJTER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 4,15 cm² bevat 7,17 mg rivastigmine en geeft 4,6 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens polyester, ethylvinylacetaat, acryl-copolymeer hechtmiddel en isopropylmyristaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 pleisters voor transdermaal gebruik
30 pleisters voor transdermaal gebruik
60 pleisters voor transdermaal gebruik
90 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG (EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine
Transdermaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 pleister voor transdermaal gebruik per sachet

6. OVERIGE

Breng één pleister per dag aan. Verwijder de vorige pleister alvorens ÉÉN nieuwe pleister aan te brengen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 pleister voor transdermaal gebruik van 8,3 cm² bevat 14,33 mg rivastigmine en geeft 9,5 mg/24 u af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens polyester, ethylvinylacetaat, acryl-copolymeer hechtmiddel en isopropylmyristaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 pleisters voor transdermaal gebruik
30 pleisters voor transdermaal gebruik
60 pleisters voor transdermaal gebruik
90 pleisters voor transdermaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG (EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Transdermaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN REIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine
Transdermaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 pleister voor transdermaal gebruik per sachet

5. OVERIGE

Breng één pleister per dag aan. Verwijder de vorige pleister alvorens ÉÉN nieuwe pleister aan te brengen.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Rivastigmine 3M Health Care Ltd. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS RIVASTIGMINE 3M HEALTH CARE LTD. EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Het werkzame bestanddeel van Rivastigmine 3M Health Care Ltd. is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer sterven er bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, waardoor het gehalte van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die de communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maakt) te laag wordt. Rivastigmine werkt door het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Doordat Rivastigmine 3M Health Care Ltd. deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Rivastigmine 3M Health Care Ltd. de symptomen van de ziekte van Alzheimer te verminderen.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u heeft ooit eerder een allergische reactie gehad op een soortgelijk geneesmiddel (carbamaatderivaten).
- als u een huidreactie heeft die zich verspreidt buiten de pleistergrootte, als er een meer intense lokale reactie is (zoals blaren, een toename van huidontsteking, zwelling) en als dit niet verbetert binnen 48 uur na het verwijderen van de pleister.
-

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en breng dit middel niet aan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een onregelmatige hartslag heeft of ooit heeft gehad
- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad
- als u last heeft van beven
- als u een laag lichaamsgewicht heeft
- als u maagdarmklachten heeft, zoals misselijkheid, braken (overgeven) en diarree. U kunt uitgedroogd zijn (te veel vochtverlies) als overgeven en diarree langer aanhouden
- als u een slecht werkende lever heeft.

Als één van deze gevallen op u van toepassing is, kan het nodig zijn dat uw arts u nauwlettender controleert terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u een aantal dagen geen pleister aangebracht? Wacht dan met het aanbrengen van de volgende, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van dit middel bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit middel kan van invloed zijn op de werking van anticholinergische geneesmiddelen, waarvan sommige geneesmiddelen zijn die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme (bijv. dicyclomine), voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (bijv. amantadine) of om bewegingsziekte te voorkomen (bijv. difenhydramine, scopolamine of meclozine).

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u dit middel gebruikt, moet u dit aan de arts vertellen voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat dit middel de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, moeten de voordelen van het gebruik van dit middel afgewogen worden tegen de mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Dit middel mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Dit middel kan flauwvallen en ernstige verwarring veroorzaken. Als u zich slap of verward voelt, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL ?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter en zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of

verpleegkundige.

BELANGRIJK:

- **Verwijder de vorige pleister voordat u ÉÉN nieuwe pleister aanbrengt.**
- **Enkel één pleister per dag.**
- **Knip de pleister niet in stukken.**
- **Druk de pleister gedurende ten minste 30 seconden stevig vast op zijn plaats met de handpalm.**

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosering het meest geschikt voor u is.

- Behandeling start meestal met 4,6 mg/24 u.
- De aanbevolen gebruikelijke dagelijkse dosering is 9,5 mg/24 u. Indien u dit goed verdraagt, kan de arts overwegen om de dosering te verhogen naar 13,3 mg/24 u.
- Gebruik slechts één pleister per keer en vervang de pleister na 24 uur door een nieuwe.

Gedurende de behandeling kan uw arts de dosering aanpassen aan uw individuele behoeftes.

Heeft u drie dagen geen pleister aangebracht? Wacht dan met het aanbrengen van de volgende, totdat u met uw arts heeft overlegd. U kunt verdergaan met de behandeling met pleisters voor transdermaal gebruik in dezelfde dosis als de behandeling niet langer dan drie dagen is onderbroken. Anders zal de arts uw behandeling opnieuw beginnen met Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u.

Dit middel kan gebruikt worden met eten, drinken en alcohol.

Waar brengt u dit middel aan?

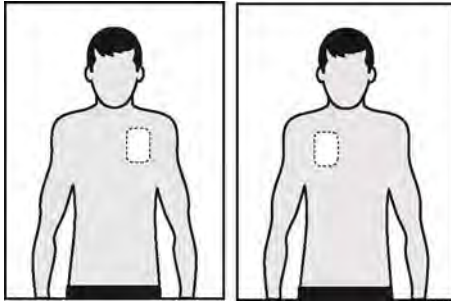
- Voordat u een pleister aanbrengt, zorg ervoor dat uw huid schoon, droog en onbehaard is, vrij is van enig poeder, olie, vochtinbrengende crème of lotion, dat verhinderen kan dat de pleister goed aan uw huid blijft plakken, vrij is van verwondingen, uitslag en/of irritaties.
- **Verwijder voorzichtig een reeds eerder aangebrachte pleister voordat u een nieuwe pleister aanbrengt.** Meerdere pleisters op uw lichaam kan u blootstellen aan een overmatige hoeveelheid van dit geneesmiddel, wat mogelijk gevaarlijk kan zijn.
- Breng **ÉÉN** pleister per dag aan, op **SLECHTS ÉÉN** van de mogelijke plaatsen die in de volgende figuren staan afgebeeld:

Verwijder de vorige pleister iedere 24 uur voordat u ÉÉN nieuwe pleister op SLECHTS ÉÉN van de volgende mogelijke plaatsen aanbrengt.

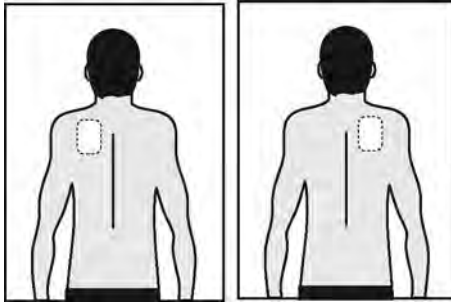
- Linker bovenarm of rechter bovenarm



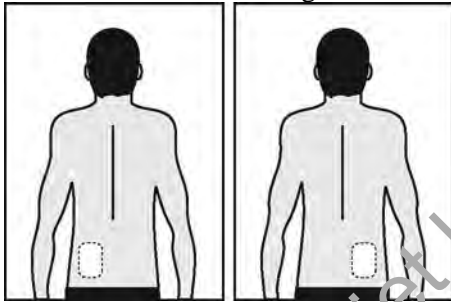
- Linker of rechter borstkas (vermijd de borsten)



- Linker of rechter bovenrug



- Linker of rechter onderrug



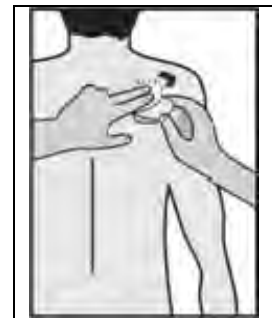
Wanneer u de pleister vervangt, moet u de pleister van de vorige dag verwijderen voordat u een nieuwe pleister aanbrengt, iedere keer op een andere plaats op uw huid (bijvoorbeeld op één dag op de rechterzijde van uw lichaam, dan op de volgende dag op de linkerzijde en op één dag op uw bovenlichaam, dan op de volgende dag op uw onderlichaam). Breng een nieuwe pleister niet tweemaal binnen 14 dagen op dezelfde plaats op de huid aan.

Hoe brengt u dit middel aan?

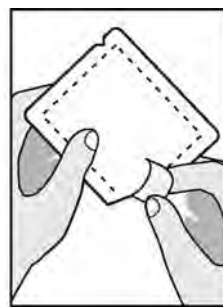
De pleisters zijn dunne, transparante tot doorzichtige, plastic pleisters, die op de huid plakken. Elke pleister is verzegeld in een sachet, die de pleister beschermt totdat u klaar bent om de pleister aan te brengen. Open de sachet niet of haal de pleister er niet uit tot vlak voordat u de pleister aanbrengt.

Verwijder de oude pleister voorzichtig voordat u een nieuwe pleister aanbrengt.

Patiënten die voor het eerst met de behandeling starten en patiënten die opnieuw starten met de behandeling met dit middel na een onderbreking van de behandeling, moeten beginnen bij het tweede plaatje.



- Elke pleister is verzegeld in zijn eigen beschermende sacht.
U moet alleen de sacht openen, wanneer u klaar bent om de pleister aan te brengen.
Knip de sacht met een schaar open langs de stippellijn en haal de pleister uit de sacht. De sacht kan op twee plaatsen worden open gemaakt.
- Een beschermstrook bedekt de plakzijde van de pleister.
Trek één kant van de beschermstrook los en raak de plakzijde van de pleister niet met uw vingers aan.
- Plaats de plakzijde van de pleister op de boven- of onderrug, bovenarm of borstkas en trek het tweede deel van de beschermstrook los.
- Druk met uw handpalm vervolgens de pleister gedurende ten minste 30 seconden stevig vast op zijn plaats om er zeker van te zijn dat de randen goed plakken.



Als ondersteuning, kunt u bijvoorbeeld de dag van de week op de pleister schrijven met een dunne balpen.

De pleister moet continu gedragen worden, totdat het tijd is om de pleister te vervangen door een nieuwe. U zou verschillende plaatsen kunnen uitproberen, wanneer u een nieuwe pleister aanbrengt, om plaatsen te vinden die het meest comfortabel voor u zijn en waar uw kleding niet op de pleister schuurt.

Hoe verwijdert u dit middel?

Trek voorzichtig aan één rand van de pleister om deze langzaam van de huid te verwijderen. Als er plaksel achterblijft op uw huid, week dat gebied dan voorzichtig in warm water en milde zeep of gebruik babyolie om het te verwijderen. Gebruik geen alcohol of andere oplosvloeistoffen (nagellakremover of andere oplosmiddelen).

Was uw handen met water en zeep na het verwijderen van de pleister. In geval van contact met de ogen of als uw ogen rood worden na het hanteren van de pleister, onmiddellijk met overvloedig water spoelen en een arts raadplegen als de symptomen niet verdwijnen.

Kunt u dit middel gebruiken als u gaat baden, zwemmen of zonnen?

- Baden, zwemmen of douchen zouden het plakken van de pleister niet mogen beïnvloeden. Zorg ervoor dat de pleister niet loslaat gedurende deze activiteiten.
- Stel de pleister niet bloot aan enige externe hittebronnen (bijv. overmatig zonlicht, sauna, solarium) voor langere periodes.

Wat moet u doen als een pleister loslaat?

Als er een pleister loslaat, breng dan een nieuwe pleister aan voor de rest van de dag en vervang deze de volgende dag op hetzelfde tijdstip als gebruikelijk.

Wanneer en hoe lang moet u dit middel voor gebruik aanbrengen?

- Om voordeel van de behandeling te hebben, moet u iedere dag een nieuwe pleister aanbrengen, bij voorkeur op hetzelfde tijdstip van de dag.
- Gebruik slechts één pleister per keer en vervang de pleister na 24 uur door een nieuwe.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u per ongeluk meer dan één pleister aangebracht? Verwijder dan alle pleisters van uw lichaam en vertel het uw arts dat u per ongeluk meer dan één pleister heeft aangebracht. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel van dit middel hebben gebruikt, voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), hadden diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u er achter komt dat u vergeten bent een pleister aan te brengen, breng dan onmiddellijk een pleister aan. De volgende dag kunt u de volgende pleister aanbrengen op het gebruikelijke tijdstip. Breng niet twee pleisters tegelijk aan om de vergeten pleister in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Informeer uw arts of apotheker, wanneer u stopt met het gebruik van de pleister.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden als de behandeling met dit middel wordt gestart of als de dosis wordt verhoogd. Gewoonlijk zullen de bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Verwijder de pleister en neem onmiddellijk contact op met uw arts, wanneer u een van de volgende bijwerkingen opmerkt, die ernstig kunnen worden:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verlies van eetlust
- Duizeligheid
- Zich opgewonden of slaperig voelen
- Urine-incontinentie (onvermogen om urine goed op te houden)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Problemen met de hartslag zoals langzame hartslag
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Maagzweer
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Hyperactiviteit (heel actief, rusteloos)
- Agressie

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Vallen

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Stijve armen of benen
- Trillende handen

Onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)

- Overgevoeligheidsreactie op de plaats waar de pleister was aangebracht, zoals blaren of ontstoken huid
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger – zoals beven, stijfheid en schuifelen
- Ontsteking aan de alveesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- Snelle of onregelmatige hartslag
- Hoge bloeddruk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoedheid en verlies van eetlust)
- Veranderingen in onderzoeken die laten zien hoe goed uw lever werkt
- Zich rusteloos voelen

Verwijder de pleister en neem onmiddellijk contact op met uw arts, wanneer u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen opgemerkt bij Rivastigmine 3M Health Care Ltd. capsules of drank, die kunnen voorkomen bij de pleisters voor transdermaal gebruik:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Te veel speeksel
- Verlies van eetlust
- Zich rusteloos voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Veel zweten

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Onregelmatige hartslag (bijvoorbeeld snelle hartslag)
- Moeite met slapen
- Onverklaard vallen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw darm
- Pijn op de borst – dit kan veroorzaakt worden door spastische kramp van de hartspier

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Hoge bloeddruk
- Ontsteking aan de alveesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Sommige mensen die hevig overgegeven hebben hadden last van het scheuren van de slokdarm

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de sacht na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht
- Gebruik de pleister niet als u ziet dat die beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.
- Nadat u een pleister van de huid verwijderd heeft, vouw deze dan dubbel met de plakzijdes naar binnen en druk ze samen. Stop de gebruikte pleister terug in zijn verpakking en gooi deze zodanig weg, dat kinderen er niet bij kunnen. Raak uw ogen niet met uw vingers aan en was uw handen direct met zeep en water
- a het verwijderen van de pleister. Als uw gemeente huishoudelijk afval verbrandt, kunt u de pleister weggooien met uw huishoudelijk afval. Anders moet u gebruikte pleisters terugbrengen naar uw apotheek, bij voorkeur in de oorspronkelijke verpakking.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigmine.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik: Elke pleister die 4,6 mg rivastigmine afgeeft per 24 uur, is 4,15 cm² en bevat 7,17 mg rivastigmine.
 - Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik: Elke pleister die 9,5 mg rivastigmine afgeeft per 24 uur, is 8,3 cm² en bevat 14,33 mg rivastigmine.

De andere stoffen in dit middel zijn polyester, ethylvinylacetaat, acryl-copolymeer hechtmiddel en isopropylmyristaat.

Hoe ziet Rivastigmine 3M Health Care Ltd. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De pleisters voor transdermaal gebruik zijn rechthoekig met afgeronde hoeken, ongeveer 2,5 cm bij 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik) of 3,5 cm bij 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik).

Elke transdermale pleister bestaat uit drie lagen: een steunlaag, een klevende laag die het geneesmiddel bevat en een transparante, gesplitste schutlaag. De steunlaag is transparant tot doorschijnend en heeft de opdruk "R5" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal) of "R10" (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik).

Elke pleister voor transdermaal gebruik zit in één verzegelde sacht. De pleisters zijn verkrijgbaar in dozen met 7, 30, 60 en 90 sachts. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Enestia
Klöcknerstraat 1

3930 Hamont-Achel
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

In het register ingeschreven onder:

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd