

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules
Rivastigmine Sandoz 3 mg harde capsules
Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules
Rivastigmine Sandoz 6 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.
Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.
Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.
Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met geel kapje en gele romp, met rode opdruk
“RIV 1,5 mg” op de romp.

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met oranje kapje en oranje romp, met rode opdruk
“RIV 3 mg” op de romp.

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met rood kapje en rode romp, met witte opdruk
“RIV 4,5 mg” op de romp.

Gebroken wit tot lichtgeel poeder in een capsule met rood kapje en oranje romp, met rode opdruk
“RIV 6 mg” op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopatische ziekte van Parkinson.

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 of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

Rivastigmine dient tweemaal daags te worden toegediend, bij het ontbijt en de avondmaaltijd. De capsules dienen heel doorgeslikt te worden.

Startdosis

1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie

De startdosis is tweemaal daags 1,5 mg. Wanneer deze dosering na minimaal twee weken behandeling goed verdragen wordt, kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis en kunnen worden overwogen na minimaal twee weken behandeling bij die dosis.

Wanneer bijwerkingen (b.v. misselijkheid, braken, buikpijn of verlies van eetlust), gewichtsafname of een verergering van extrapyramidale symptomen (b.v. tremor) tijdens de behandeling worden waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, kunnen zij reageren op het overslaan van één of meerdere doses. Wanneer de bijwerkingen aanhouden, dient de dagelijkse dosis tijdelijk verminderd te worden tot de voorheen goed verdragen dosis of dient de behandeling beëindigd te worden.

Onderhoudsdosis

De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg. Om een maximaal therapeutisch effect te bereiken dienen patiënten te worden ingesteld op de hoogste door hen goed verdragen dosis. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is tweemaal daags 6 mg.

De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zo lang er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Daarom dient het klinisch voordeel van rivastigmine regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden, met name bij patiënten die behandeld worden met doseringen lager dan tweemaal daags 3 mg. Indien na 3 maanden onderhoudsbehandeling, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling beëindigd te worden. Indien er geen bewijs meer aanwezig is van een therapeutisch effect, dient het stopzetten van de therapie ook overwogen te worden.

De individuele respons op rivastigmine kan niet voorspeld worden. Er werd echter een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met matige dementie. Evenzo werd er een groter effect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie rubriek 5.1).

Het effect van de behandeling is niet onderzocht in placebo-gecontroleerde studies, die langer duurden dan 6 maanden.

Opnieuw starten van de therapie

Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags. Dosistitratie dient dan te worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Gestoorte nier- of leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden gevolgd, aangezien patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- en leverfunctie mogelijk meer dosisafhankelijke bijwerkingen kunnen ondervinden.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht; rivastigmine capsules kunnen echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de toedieningsplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigminepleisters (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. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigminepleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Het gebruik van rivastigminepleisters kan echter leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats 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 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 rivastigminepleisters 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 rivastigminepleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten en zorgverleners dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapyramidale symptomen, in het bijzonder tremor, bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson) zijn waargenomen kort na dosisverhoging. Ze kunnen reageren op een verlaging van de dosis. In andere gevallen werd rivastigmine stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen, in het bijzonder 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.

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen. Cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine, worden in verband gebracht met gewichtsverlies bij deze patiënten. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

In geval van ernstig braken geassocieerd met de behandeling met rivastigmine, moet een geschikte aanpassing van de dosering doorgevoerd worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.8). Zulke gevallen leken voornamelijk voor te komen na verhoging van de dosis of bij hogere doses rivastigmine.

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinus-syndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrio-ventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Er kan zich QT-verlenging op electrocardiogram voordoen bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken, wat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familieanamnese met QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische controle (ECG) kan ook nodig zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

Cholinesteraseremmers moeten met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een geschiedenis van astma of obstructieve longziekten.

Cholinerge stoffen kunnen urinewegobstructie en convulsies doen ontstaan of verergeren. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een predispositie voor dergelijke ziekten.

Het gebruik van rivastigmine door patiënten met ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson, andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenfunctiestoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve afname) zijn niet onderzocht en gebruik bij deze patiëntenpopulaties wordt daarom niet aanbevolen.

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapyramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen.

Speciale populaties

Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- of leverfunctie zouden meer bijwerkingen ondervinden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine kan echter gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Met het oog op de farmacodynamische effecten en de mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen (bv. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten leidend tot bradycardie (die kan resulteren in syncope) zijn gemeld met het gecombineerde gebruik van verschillende bèta-blokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Verwacht wordt dat cardiovasculaire bèta-blokkers geassocieerd zijn met het grootste risico, maar er zijn ook meldingen ontvangen bij patiënten die andere bèta-blokkers gebruikten. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer rivastigmine wordt gecombineerd met bèta-blokkers en ook andere bradycardiemiddelen (bv. klasse III-antiarritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalis-glycoside, pilocarpine).

Aangezien bradycardie een risicofactor vormt bij het optreden van torsade de pointes, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gebruik van de combinatie van rivastigmine met QT-verlenging- of 'torsade de pointes'-inducerende geneesmiddelen zoals antipsychotica, d.w.z. sommige fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, en kan ook klinische controle (ECG) nodig zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombinetijd 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 rivastigmine.

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

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij de mens gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, 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 nadelige effecten van rivastigmine waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

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 duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe 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 bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen (ADR's) zijn gastrointestinale bijwerkingen met inbegrip van misselijkheid (38%) en braken (23%), met name tijdens titratie. Vrouwelijke patiënten in klinische studies waren gevoeliger voor gastrointestinale bijwerkingen en gewichtsverlies dan mannelijke patiënten.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 komen voort uit de behandeling met rivastigmine van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer zelden	Urinaryweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak Vaak Niet bekend	Anorexie Verminderde eetlust Dehydratatie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Agitatie Verwarring Angst Nachtmerries Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson) Pleurothotonus (Pisa syndroom)

Hartaandoeningen Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmslaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastrointestinale bloedingen Pancreatitis Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen Soms Niet bekend	Verhoogde leverfunctietesten Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Zelden Niet bekend	Hyperhidrose Huiduitslag Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken Vaak	Gewichtsverlies

De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik: delirium, koorts, verminderde eetlust, urine-incontinentie (vaak), psychomotorische hyperactiviteit (soms), erytheem, urticaria, blaasjes, allergische dermatitis (niet bekend).

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn gedurende klinische studies die uitgevoerd zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine capsules.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak Vaak	Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Niet bekend	Slapeloosheid Angst Rusteloosheid Hallucinatie, visueel Depressie Agressie

Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Niet bekend	Tremor Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Ziekte van Parkinson (verergering) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Tandradfenomeen Dystonie Pleurothotonus (Pisa syndroom)
Hartaandoeningen Vaak Soms Soms Niet bekend	Bradycardie Atriumfibrilleren Atrioventriculair blok Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Vaak Zelden	Hypertensie Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Niet bekend	Hyperhidrose Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Vallen Vermoeidheid en asthenie Loopstoornis Parkinsonloop

De volgende bijkomende bijwerking is waargenomen in een studie bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, die behandeld werden met rivastigminepleisters voor transdermaal gebruik: agitatie (vaak).

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met rivastigmine bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met vooraf gedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

Vooraf gedefinieerde bijwerkingen, die een verergering van parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Totaal aantal patiënten bestudeerd	362 (100)	179 (100)
Totaal aantal patiënten met vooraf gedefinieerde bijwerkingen	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Vallen	21 (5,8)	11 (6,1)
Ziekte van Parkinson (verergering)	12 (3,3)	2 (1,1)
Speekselhypersecretie	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegingsstoornis	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Loopstoornis	5 (1,4)	0
Spierstijfheid	1 (0,3)	0
Balansstoornis	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeletspierstijfheid	3 (0,8)	0
Stijfheid	1 (0,3)	0
Motoriekstoornissen	1 (0,3)	0

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 zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals miose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. 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 en de ziekte van Parkinson.

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 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 rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichtte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, 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, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving als mede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

De bestudeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-24.

De resultaten van twee studies met flexibele dosering van de drie belangrijke 26-weeken durende multicenter studies van patiënten met lichte-tot-matige ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, die een klinisch relevante respons vertoonden, zijn samengevoegd en hieronder weergegeven in Tabel 4. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, een verbetering op de CIBIC-Plus, of minstens een verbetering van 10% op de PDS.

Verder wordt in dezelfde tabel een post-hoc definitie gegeven voor respons. De secundaire definitie van respons vereiste een verbetering van 4 punten of meer op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de CIBIC-Plus, en geen verslechtering op de PDS. De gemiddelde werkelijke dagelijkse dosering voor de patiënten die reageerden in de 6-12 mg groep, overeenkomend met deze definitie, was 9,3 mg. Het

is belangrijk op te merken dat de schalen die gebruikt zijn bij deze indicatie variëren en dat directe vergelijkingen van de resultaten met andere therapeutische middelen niet opgaan.

Tabel 4

	Patiënten met een significante klinische respons (%)			
	ITT		LOCF	
Mate van respons	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

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

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rivastigmine bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson is aangetoond in een 24-weken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-24. Werkzaamheid is aangetoond door gebruik te maken van twee onafhankelijke schalen, die werden geanalyseerd op vaste intervallen gedurende de 6-maanden durende behandelingsperiode, zoals weergegeven in Tabel 5 hieronder: de ADAS-Cog, een maat voor cognitie en de allesomvattende maatstaf ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde basislijn ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil	2,88 ¹		n.v.t.	
p-waarde t.o.v. placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - LOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde basislijn ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil	3,54 ¹		n.v.t.	
p-waarde t.o.v. placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

² Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Alhoewel een behandelingseffect is aangetoond in de gehele studiepopulatie, suggereren de gegevens een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo in de subgroep van patiënten met matige dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Evenzo werd er een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie Tabel 6).

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde basislijn $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Aangepast behandelingsverschil	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patiënten met matige dementie (MMSE 10-17)		Patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatie	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gemiddelde basislijn $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant 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 en van dementie bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rivastigmine wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen ongeveer 1 uur bereikt. Als gevolg van de interactie van rivastigmine met het doelenzym is de toename in de biologische beschikbaarheid circa 1,5 maal hoger dan verwacht wordt op basis van de toename in de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36% $\pm$ 13%. Toediening van rivastigmine met voedsel vertraagt de absorptie (t_{max}) met 90 min en verlaagt de C_{max} en doet de AUC toenemen met ongeveer 30%.

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is 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 (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur), voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in vitro* studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met geneesmiddelen die door de volgende cytochroom-iso-enzymen worden gemetaboliseerd: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij de metabolisatie van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 l/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 l/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C¹⁴-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. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een populatie-farmacokinetische analyse toonde aan dat nicotinegebruik de orale klaring van rivastigmine met 23% verhoogt bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na orale doseringen rivastigmine capsules van maximaal 12 mg/dag.

Oudere personen

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.

Leverinsufficiëntie

De C_{max} van rivastigmine was ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine was meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

C_{max} en AUC van rivastigmine waren meer dan tweemaal zo hoog bij personen met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in C_{max} en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met een ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten, muizen en honden 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 konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

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 van 10⁴ maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleus test was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in studies bij muizen en ratten met de maximale tolereerbare dosis, hoewel de blootstelling aan rivastigmine en de metabolieten lager was dan de humane blootstelling. Wanneer deze in overeenstemming gebracht werd met het

lichaamsoppervlak was de blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten ongeveer gelijk aan de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 12 mg/dag; wanneer men dit echter vergelijkt met de maximale dosis bij de mens, werd ongeveer het zesvoudige bereikt in dieren.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de oudergeneratie ofwel de nakomelingen.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules:

Omhuulsel van capsule:

- Gelatine
- Titaandioxide (E171)
- Geel ijzeroxide (E172)

Vulling van capsule:

- Microkristallijne cellulose
- Magnesiumstearaat
- Hypromellose
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Drukinkt:

- Schellak
- Rood ijzeroxide (E172)

Rivastigmine Sandoz 3 mg en 6 mg harde capsules:

Omhuulsel van capsule:

- Gelatine
- Titaandioxide (E171)
- Geel ijzeroxide (E172)
- Rood ijzeroxide (E172)

Vulling van capsule:

- Microkristallijne cellulose
- Magnesiumstearaat
- Hypromellose
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Drukinkt:

- Schellak
- Rood ijzeroxide (E172)

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules:

Omhulsel van capsule:

- Gelatine
- Titaandioxide (E171)
- Geel ijzeroxide (E172)
- Rood ijzeroxide (E172)

Vulling van capsule:

- Microkristallijne cellulose
- Magnesiumstearaat
- Hypromellose
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Drukinkt:

- Schellak
- Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Een blisterverpakking van heldere PVC houder met blauwe omhullende folie met 14 capsules. Elke doos bevat 2, 4 of 8 doordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules:

EU/1/09/599/001

EU/1/09/599/002

EU/1/09/599/003

Rivastigmine Sandoz 3 mg harde capsules:

EU/1/09/599/005

EU/1/09/599/006
EU/1/09/599/007

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules:

EU/1/09/599/009
EU/1/09/599/010
EU/1/09/599/011

Rivastigmine Sandoz 6 mg harde capsules:

EU/1/09/599/013
EU/1/09/599/014
EU/1/09/599/015

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/12/2009

Datum van eerste verlenging: 11/07/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat rivastigminewaterstoftartraat overeenkomend met 2 mg rivastigmine.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml bevat 1 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson.

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 of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is, die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

Rivastigmine drank dient tweemaal daags te worden toegediend, bij het ontbijt en de avondmaaltijd. De voorgeschreven hoeveelheid drank dient met behulp van de bijgeleverde doseerspuit uit de fles genomen te worden. Rivastigmine drank kan direct uit de spuit worden ingeslikt. Rivastigmine drank en rivastigmine capsules mogen bij gelijke doses uitgewisseld worden.

Startdosis

1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie

De startdosis is tweemaal daags 1,5 mg. Wanneer deze dosering na minimaal twee weken behandeling goed verdragen wordt, kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis en kunnen worden overwogen na minimaal twee weken behandeling bij die dosis.

Wanneer bijwerkingen (b.v. misselijkheid, braken, buikpijn of verlies van eetlust), gewichtsafname of een verergering van extrapyramidale symptomen (b.v. tremor) tijdens de behandeling worden waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, kunnen zij reageren op het overslaan van één of meerdere doses. Wanneer de bijwerkingen aanhouden, dient de dagelijkse dosis tijdelijk verminderd te worden tot de voorheen goed verdragen dosis of dient de behandeling beëindigd te worden.

Onderhoudsdosis

De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg. Om een maximaal therapeutisch effect te bereiken dienen patiënten te worden ingesteld op de hoogste door hen goed verdragen dosis. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is tweemaal daags 6 mg.

De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zo lang er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Daarom dient het klinisch voordeel van rivastigmine regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden, met name bij patiënten die behandeld worden met doseringen lager dan tweemaal daags 3 mg. Indien na 3 maanden onderhoudsbehandeling, de mate van achteruitgang in dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling beëindigd te worden. Indien er geen bewijs meer aanwezig is van een therapeutisch effect, dient het stopzetten van de therapie ook overwogen te worden.

De individuele respons op rivastigmine kan niet voorspeld worden. Er werd echter een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met matige dementie. Evenzo werd er een groter effect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie rubriek 5.1).

Het effect van de behandeling is niet onderzocht in placebo-gecontroleerde studies, die langer duurden dan 6 maanden.

Opnieuw starten van de therapie

Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags. Dosistitratie dient dan te worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Gestoorte nier- of leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden gevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosisafhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht; rivastigmine drank kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de toedieningsplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigminepleisters (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. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigminepleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Het gebruik van rivastigminepleisters kan echter leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats 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 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 rivastigminepleisters 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 rivastigminepleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten en zorgverleners dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapyramidale symptomen, in het bijzonder tremor, bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson) zijn waargenomen kort na dosisverhoging. Ze kunnen reageren op een verlaging van de dosis. In andere gevallen werd rivastigmine stopgezet (zie rubriek 4.8).

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

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen. Cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine, worden in verband gebracht met gewichtsverlies bij deze patiënten. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

In geval van ernstig braken geassocieerd met de behandeling met rivastigmine, moet een geschikte aanpassing van de dosering doorgevoerd worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.8). Zulke gevallen leken voornamelijk voor te komen na verhoging van de dosis of bij hogere doses rivastigmine.

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinus-syndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Er kan zich QT-verlenging op elektrocardiogram voordoen bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken, wat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiegeschiedenis van QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische controle (ECG) kan ook nodig zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

Cholinesteraseremmers moeten met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een geschiedenis van astma of obstructieve longziekten.

Cholinerge stoffen kunnen urinewegobstructie en convulsies doen ontstaan of verergeren.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een predispositie voor dergelijke ziekten.

Eén van de bestanddelen van Rivastigmine drank is natriumbenzoaat. Benzoëzuur is mild irriterend voor huid, ogen en slijmvliezen.

Het gebruik van rivastigmine door patiënten met ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson, andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenfunctiestoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve afname) zijn niet onderzocht en gebruik bij deze patiëntenpopulaties wordt daarom niet aanbevolen.

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapyramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen.

Speciale populaties

Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- en leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

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.

Rivastigmine Sandoz bevat benzoaatzout en natrium

Dit geneesmiddel bevat 1 mg natriumbenzoaat in elke ml drank.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per ml drank, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Met het oog op de farmacodynamische effecten en de mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinergie geneesmiddelen (bv. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten leidend tot bradycardie (die kan resulteren in syncope) zijn gemeld met het gecombineerde gebruik van verschillende bèta-blokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Verwacht wordt dat cardiovasculaire bèta-blokkers geassocieerd zijn met het grootste risico, maar er zijn ook meldingen ontvangen bij patiënten die andere bèta-blokkers gebruikten. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer rivastigmine wordt gecombineerd met bèta-blokkers en ook andere bradycardiemiddelen (bv. klasse III-antiarritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalis-glycoside, pilocarpine).

Aangezien bradycardie een risicofactor vormt bij het optreden van torsade de pointes, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gebruik van de combinatie van rivastigmine met QT-verlenging of 'torsade de pointes'-inducerende geneesmiddelen zoals antipsychotica, d.w.z. sommige fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, en kan ook klinische controle (ECG) nodig zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombinetijd 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 rivastigmine.

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

Bij drachtige dieren passeerden rivastigmine en/of metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij de mens gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt 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 nadelige effecten van rivastigmine waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

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 duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe 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 bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen (ADR's) zijn gastrointestinale bijwerkingen met inbegrip van misselijkheid (38%) en braken (23%), met name tijdens titratie. Vrouwelijke patiënten in klinische studies waren gevoeliger voor gastrointestinale bijwerkingen en gewichtsverlies dan mannelijke patiënten.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 komen voort uit de behandeling met rivastigmine van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak Vaak Niet bekend	Anorexie Verminderde eetlust Dehydratatie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Agitatie Verwarring Angst Nachtmerries Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapyramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson) Pleurothotonus (Pisa syndroom)
Hartaandoeningen Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Zeer zelden	Hypertensie

Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastrointestinale bloedingen Pancreatitis Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen Soms Niet bekend	Verhoogde leverfunctietesten Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Zelden Niet bekend	Hyperhidrose Huiduitslag Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken Vaak	Gewichtsverlies

De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen met rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik: delirium, koorts, verminderde eetlust, urine-incontinentie (vaak), psychomotorische hyperactiviteit (soms), erytheem, urticaria, blaasjes, allergische dermatitis (niet bekend).

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn gedurende klinische studies die uitgevoerd zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine capsules.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak Vaak	Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Niet bekend	Slapeloosheid Angst Rusteloosheid Hallucinatie, visueel Depressie Agressie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Niet bekend	Tremor Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Ziekte van Parkinson (verergering) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Tandradfenomeen Dystonie Pleurothotonus (Pisa syndroom)

Hartaandoeningen Vaak Soms Soms Niet bekend	Bradycardie Atriumfibrilleren Atrioventriculair blok Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Vaak Zelden	Hypertensie Hypotensie
Maagdarmslaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Niet bekend	Hyperhidrose Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Vallen Vermoeidheid en asthenie Loopstoornis Parkinsonloop

De volgende bijkomende bijwerking is waargenomen in een studie bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, die behandeld werden met rivastigminepleisters voor transdermaal gebruik: agitatie (vaak).

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met rivastigmine bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met vooraf gedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

Vooraf gedefinieerde bijwerkingen, die een verergering van parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Totaal aantal patiënten bestudeerd	362 (100)	179 (100)
Totaal aantal patiënten met vooraf gedefinieerde bijwerkingen	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Vallen	21 (5,8)	11 (6,1)
Ziekte van Parkinson (verergering)	12 (3,3)	2 (1,1)
Speekselhypersecretie	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegingsstoornis	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Loopstoornis	5 (1,4)	0
Spierstijfheid	1 (0,3)	0

Balansstoornis	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeletspierstijfheid	3 (0,8)	0
Stijfheid	1 (0,3)	0
Motoriekstoornissen	1 (0,3)	0

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 zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals miose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. 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 en de ziekte van Parkinson.

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 rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosis-afhankelijk 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 rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, 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, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving als mede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

De bestudeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-24.

De resultaten van twee studies met flexibele dosering van de drie belangrijke 26-weeken durende multicenter studies van patiënten met lichte tot matige ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, die een klinisch relevante respons vertoonden, zijn samengevoegd en hieronder weergegeven in Tabel 4. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, een verbetering op de CIBIC-Plus, of minstens een verbetering van 10% op de PDS.

Verder wordt in dezelfde tabel een post-hoc definitie gegeven voor respons. De secundaire definitie van respons vereiste een verbetering van 4 punten of meer op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de CIBIC-Plus, en geen verslechtering op de PDS. De gemiddelde werkelijke dagelijkse dosering voor de patiënten die reageerden in de 6-12 mg groep, overeenkomend met deze definitie, was 9,3 mg. Het is belangrijk op te merken dat de schalen die gebruikt zijn bij deze indicatie variëren en dat directe vergelijkingen van de resultaten met andere therapeutische middelen niet opgaan.

Tabel 4

	Patiënten met een significante klinische respons (%)			
	ITT		LOCF	
Mate van respons	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

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

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rivastigmine bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson is aangetoond in een 24-weken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10-24. Werkzaamheid is aangetoond door gebruik te maken van twee onafhankelijke schalen, die werden geanalyseerd op vaste intervallen gedurende de 6-maanden durende behandelingsperiode, zoals weergegeven in Tabel 5 hieronder: de ADAS-Cog, een maat voor cognitie en de allesomvattende maatstaf ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde basislijn ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n.v.t. 0,007 ²	
ITT - LOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde basislijn ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n.v.t. <0,001 ²	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

² Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Alhoewel een behandelingseffect is aangetoond in de gehele studiepopulatie, suggereren de gegevens een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo in de subgroep van patiënten met matige dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Evenzo werd er een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie Tabel 6).

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde basislijn ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aangepast behandelingsverschil	4,27 ¹		2,09 ¹	

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patiënten met matige dementie (MMSE 10-17)		Patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatie	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gemiddelde basislijn ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant 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 en van dementie bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rivastigmine wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen ongeveer 1 uur bereikt. Als gevolg van de interactie van rivastigmine met het doelenzym is de toename in de biologische beschikbaarheid circa 1,5 maal hoger dan verwacht wordt op basis van de toename in de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36%±13%. Toediening van rivastigmine-drink met voedsel vertraagt de absorptie (t_{max}) met 74 min en verlaagt de C_{max} met 43% en doet de AUC toenemen met ongeveer 9%.

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is 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 (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur), voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in vitro* studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met geneesmiddelen die door de volgende cytochroom-iso-enzymen worden gemetaboliseerd: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij de metabolisatie van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 l/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 l/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van 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. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een populatie-farmacokinetische analyse toonde aan dat nicotinegebruik de orale klaring van rivastigmine met 23% verhoogt bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na orale doseringen rivastigmine capsules van maximaal 12 mg/dag.

Oudere personen

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.

Leverinsufficiëntie

De $C_{\max}$ van rivastigmine was ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine was meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

$C_{\max}$ en AUC van rivastigmine waren meer dan tweemaal zo hoog bij personen met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in $C_{\max}$ en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met een ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten, muizen en honden 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 konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

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 van 10^4 maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleus test was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in studies bij muizen en ratten met de maximale tolereerbare dosis, hoewel de blootstelling aan rivastigmine en de metabolieten lager was dan de humane blootstelling. Wanneer deze in overeenstemming gebracht werd met het lichaamsoppervlak was de blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten ongeveer gelijk aan de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 12 mg/dag; wanneer men dit echter vergelijkt met de maximale dosis bij de mens, werd ongeveer het zesvoudige bereikt in dieren.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de melk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de oudergeneratie ofwel de nakomelingen.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Natriumbenzoaat
- Citroenzuur
- Natriumcitraat
- Geel quinoline WS (E104)
- Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Rivastigmine Sandoz drank moet worden gebruikt binnen 1 maand na openen van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Rechttop staand bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type III amberkleurige glazen fles met een kindveilige sluiting, verzonken buis en zelf richtende stop. 50 ml of 120 ml fles. De drank is verpakt met een orale doseerspuit in een buisvormige plastic houder.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgeschreven hoeveelheid vloeistof dient met behulp van de bijgeleverde orale doseerspuit uit de fles te worden genomen.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/09/599/017
EU/1/09/599/018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/12/2009
Datum van eerste verlenging: 11/07/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Harde gelatinecapsules

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanje

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Duitsland

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Duitsland

Orale suspensie

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Duitsland

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Spanje

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan ‘beperkt’ medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel dat voor bepaalde groepen specialisten is gereserveerd (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Periodieke veiligheidsverslagen

De PSUR cyclus van Rivastigmine Sandoz sluit aan bij het referentieproduct, Exelon, totdat anders

wordt aangeven.

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

Niet van toepassing.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte 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-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP 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-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstoftartraat)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 1,5 mg rivastigmine (als waterstoftartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

56 harde capsules

112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Geheel doorslikken zonder pletten of openen. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/09/599/001
EU/1/09/599/002
EU/1/09/599/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstofattraat)

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 3 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstoftartraat)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 3 mg rivastigmine (als waterstoftartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

56 harde capsules

112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Geheel doorslikken zonder pletten of openen. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/09/599/005
EU/1/09/599/006
EU/1/09/599/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Sandoz 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 3 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstofartraat)

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstoftartraat)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 4,5 mg rivastigmine (als waterstoftartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

56 harde capsules

112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Geheel doorslikken zonder pletten of openen. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/09/599/009
EU/1/09/599/010
EU/1/09/599/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstofartraat)

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 6 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstoftartraat)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 6 mg rivastigmine (als waterstoftartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

56 harde capsules

112 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Geheel doorslikken zonder pletten of openen. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/09/599/013
EU/1/09/599/014
EU/1/09/599/015

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Sandoz 6 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/PVC BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz 6 mg harde capsules

rivastigmine (als waterstofartraat)

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR GLAZEN FLES
ETIKET VOOR GLAZEN FLES**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Sandoz drank 2 mg/ml

rivastigmine (als waterstofartraat)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 2 mg rivastigmine (als waterstofartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumbenzoaat (E 211). Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 ml drank

120 ml drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na openen: 1 maand

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Rechttop staand bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

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

EU/1/09/599/017
EU/1/09/599/018

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alleen voor doos:
Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Alleen voor doos:
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Alleen voor doos:

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor patiënt

Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules

Rivastigmine Sandoz 3 mg harde capsules

Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules

Rivastigmine Sandoz 6 mg harde capsules

rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 of apotheker.
- 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 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 Sandoz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rivastigmine Sandoz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Rivastigmine Sandoz is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer of dementie bij de ziekte van Parkinson 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 Sandoz deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Rivastigmine Sandoz de symptomen van de ziekte van Alzheimer en dementie die gepaard gaat met die ziekte van Parkinson te verminderen.

Rivastigmine Sandoz wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast. De capsules en orale suspensie kunnen ook worden gebruikt voor de behandeling van dementie bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een eerdere huidreactie heeft gehad die wijst op allergische contactdermatitis voor rivastigmine.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en neem geen Rivastigmine Sandoz in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt

- als u een hartaandoening heeft of ooit heeft gehad, zoals een onregelmatige of trage hartslag, QTc-verlenging, een familiegeschiedenis met QTc-verlenging, torsade de pointes, of als u te weinig kalium of magnesium in uw bloed heeft
- 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 slecht werkende nieren heeft of ooit heeft gehad
- als u een slecht werkende lever 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 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 Rivastigmine Sandoz meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Rivastigmine Sandoz bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Rivastigmine Sandoz nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Rivastigmine Sandoz mag niet tegelijk worden gegeven met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten hebben als Rivastigmine Sandoz. Rivastigmine Sandoz kan anticholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelen, die gebruikt worden voor verlichting van buikkrap of buikspasme, voor behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Rivastigmine Sandoz mag niet gelijktijdig worden gegeven met metoclopramide (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het verlichten of voorkomen van misselijkheid en braken). Het gelijktijdig gebruiken van de twee geneesmiddelen zou problemen kunnen veroorzaken zoals stijve ledematen en bevende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Rivastigmine Sandoz gebruikt, vertel dit dan aan uw arts voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Rivastigmine Sandoz de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Er dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer rivastigmine Sandoz gelijktijdig wordt gebruikt met bèta-blokkers (geneesmiddelen zoals atenolol die worden gebruikt voor het behandelen van hypertensie, angina en andere hartaandoeningen). Het gelijktijdig gebruiken van de twee geneesmiddelen zou problemen kunnen veroorzaken zoals vertraagde hartslag (bradycardie) die leidt tot flauwvallen of verlies van bewustzijn.

Wees voorzichtig bij gelijktijdig gebruik van Rivastigmine Sandoz met andere geneesmiddelen die uw hartritme of het elektrische systeem van uw hart kunnen beïnvloeden (QT-verlenging).

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 Rivastigmine Sandoz afgewogen worden tegen de mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Rivastigmine Sandoz mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Rivastigmine Sandoz.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Rivastigmine Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij verhogingen van de dosis. Als u duizelig of slaperig bent, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Rivastigmine Sandoz u moet nemen.

- De behandeling start meestal met een lage dosis.
- Uw arts zal daarna langzaam de dosis verhogen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.
- De hoogste dosis die mag worden ingenomen is tweemaal per dag 6 mg.

Uw arts zal regelmatig nagaan of het geneesmiddel op de juiste manier werkt bij u. Uw arts zal ook uw gewicht in de gaten houden terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Rivastigmine Sandoz meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Hoe neemt u dit middel in?

- Vertel uw verzorger dat u Rivastigmine Sandoz gebruikt.
- Om voordeel te hebben van dit middel, moet u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Rivastigmine Sandoz tweemaal per dag bij het eten in, in de ochtend en de avond.
- Slik de capsules in z'n geheel door met wat drinken.
- Open of plet de capsule niet.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Rivastigmine Sandoz hebben gebruikt, voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u er achter komt dat u vergeten bent uw dosis Rivastigmine Sandoz in te nemen, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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 verhoogt. Gewoonlijk zullen bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 mensen voorkomen)

- Duizeligheid
- Verlies van eetlust
- Maagproblemen, zoals zich niet lekker voelen (misselijkheid) of ziek zijn (braken), diarree

Vaak (kan bij tot 1 op 10 mensen voorkomen)

- Angst
- Zweten
- Hoofdpijn
- Maagzuur
- Gewichtsverlies
- Maagpijn
- Zich opgewonden voelen
- Zich moe of zwak voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Verminderde eetlust
- Nachtmerries

Soms (kan bij tot 1 op 100 mensen voorkomen)

- Neerslachtigheid
- Moeite met slapen
- Flauwvallen of onverklaard vallen
- Veranderingen in hoe goed uw lever werkt

Zelden (kan bij tot 1 op 1.000 mensen voorkomen)

- Pijn op de borst
- Huiduitslag, jeuk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw maag of darm

Zeer zelden (kan bij tot 1 op 10.000 mensen voorkomen)

- Hoge bloeddruk
- Infectie van de urinewegen
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Problemen met de hartslag zoals snelle of langzame hartslag
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- 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
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met het uitvoeren van bewegingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstig braken (overgeven), wat kan leiden tot het scheuren van de slokdarm
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Agressie, zich rusteloos voelen
- Onregelmatige hartslag
- Pisa syndroom (een aandoening waarbij de spieren ongewild samentrekken met een abnormale buiging van het lichaam en hoofd naar één kant)

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

Deze patiënten krijgen sommige bijwerkingen vaker. Ze kunnen ook enkele andere bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 mensen voorkomen)

- Beven
- Flauwvallen
- Per ongeluk vallen

Vaak (kan bij tot 1 op 10 mensen voorkomen)

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame en snelle hartslag
- Moeite met slapen
- Te veel speeksel en uitdroging
- Ongebruikelijk langzame bewegingen of bewegingen die u niet onder controle heeft
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met bewegingen uitvoeren en spierzwakte

Soms (kan bij tot 1 op 100 mensen voorkomen)

- Onregelmatige hartslag en slechte controle over bewegingen

Andere bijwerkingen opgemerkt bij pleisters voor transdermaal gebruik die kunnen voorkomen bij de harde capsules:

Vaak (kan bij tot 1 op 10 mensen voorkomen)

- Koorts
- Ernstige verwarring
- Urine-incontinentie (onvermogen om voldoende urine op te houden)

Soms (kan bij tot 1 op 100 mensen voorkomen)

- Hyperactiviteit (hoog activiteitsniveau, rusteloosheid)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Allergische reactie wanneer de pleister werd gebruikt, zoals blaren of ontsteking van de huid

Als u één van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts, omdat u misschien medische hulp nodig heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. 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 vindt u op de blisterverpakking, fles en doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Bewaren beneden 30°C.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigmine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, gelatine, geel ijzeroxide, rood ijzeroxide, titaandioxide en schellak.

Elke Rivastigmine Sandoz 1,5 mg capsule bevat 1,5 mg rivastigmine.

Elke Rivastigmine Sandoz 3 mg capsule bevat 3 mg rivastigmine.

Elke Rivastigmine Sandoz 4,5 mg capsule bevat 4,5 mg rivastigmine.

Elke Rivastigmine Sandoz 6 mg capsule bevat 6 mg rivastigmine.

Hoe ziet Rivastigmine Sandoz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rivastigmine Sandoz 1,5 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een geel kapje en een gele romp, met rode opdruk "RIV 1,5 mg" op de romp.
- Rivastigmine Sandoz 3 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een oranje kapje en een oranje romp, met rode opdruk "RIV 3 mg" op de romp.
- Rivastigmine Sandoz 4,5 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een rood kapje en een rode romp, met witte opdruk "RIV 4,5 mg" op de romp.
- Rivastigmine Sandoz 6 mg harde capsules, die een gebroken wit tot lichtgeel poeder bevatten, hebben een rood kapje en een oranje romp, met rode opdruk "RIV 6 mg" op de romp.

Ze zijn verpakt in blisterverpakkingen, die beschikbaar zijn in drie verschillende verpakkingsgroottes (28, 56 of 112 capsules), maar het is mogelijk dat deze niet allemaal in uw land verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

Fabrikant

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanje

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Duitsland

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Duitsland

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B 1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel.: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: + 43 (0)53382000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 56,
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel.: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Puh: +358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb

LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

Bijsluiter: informatie voor patiënt

Rivastigmine Sandoz 2 mg/ml drank rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 of apotheker.
- 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 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 Sandoz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rivastigmine Sandoz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Rivastigmine Sandoz is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer of dementie bij de ziekte van Parkinson 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 Sandoz deze enzymen blokkeert, kunnen de gehalten acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Rivastigmine Sandoz de symptomen van de ziekte van Alzheimer en dementie die gepaard gaat met die ziekte van Parkinson te verminderen.

Rivastigmine Sandoz wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast. De capsules en orale suspensie kunnen ook worden gebruikt voor de behandeling van dementie bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een eerdere huidreactie heeft gehad die wijst op allergische contactdermatitis voor rivastigmine.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en neem geen Rivastigmine Sandoz in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt

- als u een hartaandoening heeft of ooit heeft gehad, zoals een onregelmatige of trage hartslag, QTc-verlenging, een familiegeschiedenis van QTc-verlenging, torsade de pointes, of als uw kalium- of magnesiumbloedspiegel laag is.
- 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 slecht werkende nieren heeft of ooit heeft gehad
- als u een slecht werkende lever 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 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 Rivastigmine Sandoz meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Rivastigmine Sandoz bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Rivastigmine Sandoz nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Rivastigmine Sandoz mag niet tegelijk worden gegeven met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten hebben als Rivastigmine Sandoz. Rivastigmine Sandoz kan van invloed zijn op de werking van anticholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelen die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme, voor behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Rivastigmine Sandoz mag niet gelijktijdig worden gegeven met metoclopramide (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het verlichten of voorkomen van misselijkheid en braken). Het gelijktijdig gebruiken van de twee geneesmiddelen zou problemen kunnen veroorzaken zoals stijve ledematen en bevende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Rivastigmine Sandoz gebruikt, vertel dat dan aan uw arts voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Rivastigmine Sandoz de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Er dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer rivastigmine Sandoz gelijktijdig wordt gebruikt met bèta-blokkers (geneesmiddelen zoals atenolol die worden gebruikt voor het behandelen van hypertensie, angina en andere hartaandoeningen). Het gelijktijdig gebruiken van de twee geneesmiddelen zou problemen kunnen veroorzaken zoals vertraagde hartslag (bradycardie) die leidt tot flauwvallen of verlies van bewustzijn.

Wees voorzichtig bij gelijktijdig gebruik van Rivastigmine Sandoz met andere geneesmiddelen die uw hartritme of het elektrische systeem van uw hart kunnen beïnvloeden (QT-verlenging).

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 Rivastigmine Sandoz afgewogen worden tegen de mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Rivastigmine Sandoz mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Rivastigmine Sandoz.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Rivastigmine Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij verhogingen van de dosis. Als u duizelig of slaperig bent, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

Rivastigmine Sandoz bevat benzoaatzout en natrium

Dit middel bevat 1 mg natriumbenzoaat in elke ml drank.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per ml drank, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Rivastigmine Sandoz u moet nemen.

- De behandeling start meestal met een lage dosering.
- Uw arts zal daarna langzaam de dosis verhogen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.
- De hoogste dosis die mag worden ingenomen is tweemaal per dag 6.0 mg (overeenkomend met 3 ml).

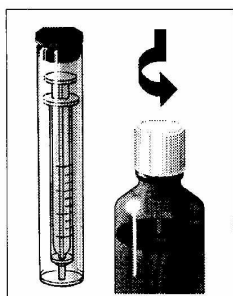
Uw arts zal regelmatig nagaan of het geneesmiddel op de juiste manier werkt bij u. Uw arts zal ook uw gewicht in de gaten houden terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Rivastigmine Sandoz meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

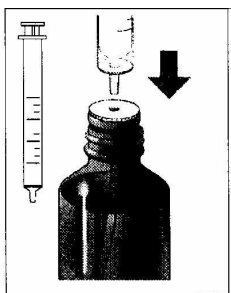
Het innemen van dit middel

- Vertel uw verzorger dat u Rivastigmine Sandoz gebruikt.
- Om voordeel te hebben van dit middel moet, u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Rivastigmine Sandoz tweemaal per dag bij het eten in, in de ochtend en de avond.

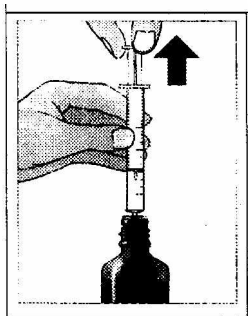
Hoe neemt u dit middel in?



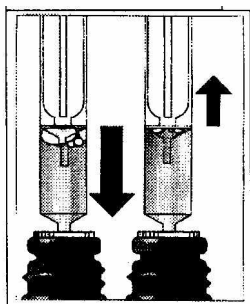
1. Klaarmaken van de fles en de spuit
 - Neem de spuit uit de beschermhuls.
 - Druk de kindveilige dop in en draai hieraan om de fles te openen.



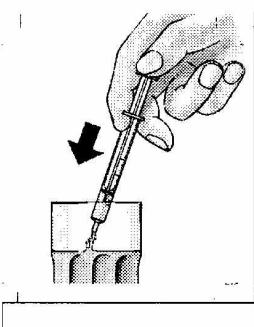
2. Bevestigen van de spuit op de fles
 - Druk de tuit van de spuit in de opening van de witte stopper.



3. Vullen van de spuit
 - Trek de zuiger omhoog tot deze de juiste maatstreep voor de dosis heeft bereikt die uw arts heeft voorgeschreven.



4. Verwijderen van luchtballen
 - Verwijder de grote luchtballen door de zuiger enkele keren omlaag te duwen en omhoog te trekken.
 - De aanwezigheid van enkele kleine luchtballen is niet van belang en zal niet van invloed zijn op uw dosis.
 - Controleer of de dosis nog juist is.
 - Haal vervolgens de spuit van de fles.



5. Uw geneesmiddel innemen
 - Neem uw geneesmiddel rechtstreeks in uit de spuit.
 - U kunt ook uw geneesmiddel met water mengen in een klein glas. Roer en drink de gehele inhoud op.



6. Na het gebruik van de spuit
 - Veeg de buitenkant van de spuit af met een schoon doekje.
 - Stop vervolgens de spuit terug in de beschermhuls.
 - Sluit de fles met de kindveilige dop.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Rivastigmine Sandoz 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 in te nemen?

Als u er achter komt dat u vergeten heeft uw dosis Rivastigmine Sandoz in te nemen, wacht dan en neem de eerstvolgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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.

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 mensen voorkomen)

- Duizeligheid
- Gebrek van eetlust
- Maagproblemen zoals misselijkheid, braken (overgeven) of diarree

Vaak (kan bij tot 1 op 10 mensen voorkomen)

- Angst
- Zweten
- Hoofdpijn
- Maagzuur
- Gewichtsverlies
- Maagpijn
- Zich opgewonden voelen
- Zich moe of zwak voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Verminderde eetlust
- Nachtmerries

Soms (kan bij tot 1 op 100 mensen voorkomen)

- Neerslachtigheid
- Moeite met slapen
- Flauwvallen of onverklaard vallen
- Veranderingen in hoe goed uw lever werkt

Zelden (kan bij tot 1 op 1.000 mensen voorkomen)

- Pijn op de borst
- Huiduitslag, jeuk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw maag of darm

Zeer zelden (kan bij tot 1 op 10.000 mensen voorkomen)

- Hoge bloeddruk
- Infectie van de urinewegen
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Problemen met de hartslag zoals snelle of langzame hartslag
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- 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
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met het uitvoeren van bewegingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstig braken (overgeven), wat kan leiden tot het scheuren van de slokdarm
- Uitdrogen (te veel vocht verliezen)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Agressie, zich rusteloos voelen
- Onregelmatige hartslag
- Pisa syndroom (een aandoening waarbij de spieren ongewild samentrekken met een abnormale buiging van het lichaam en hoofd naar één kant)

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

Deze patiënten krijgen sommige bijwerkingen vaker. Ze kunnen ook enkele andere bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 mensen voorkomen)

- Beven
- Flauwvallen
- Per ongeluk vallen

Vaak (kan bij tot 1 op 10 mensen voorkomen)

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame en snelle hartslag
- Moeite met slapen
- Te veel speeksel en uitdroging
- Ongebruikelijk langzame bewegingen of bewegingen die u niet onder controle heeft
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met bewegingen uitvoeren en spierzwakte

Soms (kan bij tot 1 op 100 mensen voorkomen)

- Onregelmatige hartslag en slechte controle over bewegingen

Andere bijwerkingen opgemerkt bij pleisters voor transdermaal gebruik die kunnen voorkomen bij de drank:

Vaak (kan bij tot 1 op 10 mensen voorkomen)

- Koorts
- Ernstige verwarring
- Urine-incontinentie (onvermogen om voldoende urine op te houden)

Soms (kan bij tot 1 op 1.000 mensen voorkomen)

- Hyperactiviteit (hoog activiteitsniveau, rusteloosheid)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Allergische reactie wanneer de pleister werd gebruikt, zoals blaren of ontsteking van de huid

Als u één van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts, omdat u misschien medische hulp nodig heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. 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 vindt u op de fles en doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Rechttop staand bewaren.

Gebruik Rivastigmine Sandoz drank binnen 1 maand na openen van de fles.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigmine. Elke ml bevat rivastigminewaterstofataraat overeenkomend met rivastigmine base 2 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumbenzoeaat, citroenzuur, natriumcitraat, geel quinoline WS (E104) en gezuiverd water.

Hoe ziet Rivastigmine Sandoz eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Rivastigmine Sandoz drank wordt geleverd als een 50 ml of 120 ml heldere, gele oplossing (2 mg/ml base) in een amberkleurige glazen fles met een kindveilige sluiting, met een plastic omhulling, verzonken buis en zelfrichtende stop. De drank is verpakt met een orale doseerspuit in een buisvormige plastic houder.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Duitsland

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Spanje

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Duitsland

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B 1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97
E-mail: service@hexal.com

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel.: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτζ 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel.: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Tanska/Danmark
Puh: +358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020

E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor rivastigmine, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van literatuurgegevens die wijzen op een causaal verband tussen rivastigmine en pleurothotonus, waarbij ofwel positieve dechallenge en/of rechallenge wordt gemeld, waaronder een dosis-effect relatie in sommige gevallen en met het oog op een mogelijk klasse-effect, wordt aanbevolen om de productinformatie van rivastigmine bevattende producten dienovereenkomstig aan te passen om de bijwerking 'pleurothotonus' ook bekend als Pisa syndroom op te nemen.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor rivastigmine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het/de geneesmiddel(en) dat/die rivastigmine ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.