

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Wit kapje met de opdruk "R" en een witte romp met de opdruk "1,5".

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, indien er een verzorger beschikbaar is, die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, 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 populatie, 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 bijwerkingen zouden kunnen ervaren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Kinderen:

Rivastigmine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, andere carbamaatderivaten of voor één van de hulpstoffen van de formulering.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

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).

Gastro-intestinale 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 sinussyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisposeerd 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 kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine Teva 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.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen 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 Fertiliteit, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn voor rivastigmine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Er werden geen effecten op de fertiliteit of embryo-foetale ontwikkeling waargenomen bij ratten en konijnen, behalve bij doses gerelateerd aan maternale toxiciteit. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

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.

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 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

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

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

De bijwerkingen in tabel 1 zijn vermeld overeenkomstig de MedDRA orgaansysteemklassen en frequentie categorieën. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Niet bekend	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Agitatie

Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Hartaandoeningen	
Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastro-intestinale 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 Jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak Vaak	Anorexie Dehydratie

Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Bezorgdheid
Vaak	Rusteloosheid
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Verergering van ziekte van Parkinson
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Soms	Dystonie
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak	Spierstijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopafwijking

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

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 voort. Wanneer er wel symptomen optraden betrof het misselijkheid, braken en diarree, hypertensie of hallucinaties. Wegens het bekende vagotonisch effect van cholinesteraseremmers op het hartritme kan er tevens bradycardie en/of syncope optreden. Eén geval van inname van 46 mg kwam voor; na conservatieve therapie herstelde de patiënt volledig binnen 24 uur.

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 ongewenste effecten 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: 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 (een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-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 (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 in de omgeving als mede de betrokkenheid bij zaken als financiën 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 (Intent-To-Treat)		LOCF (Last Observation Carried Forward)	
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

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-weeken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weeken 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 $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 ± 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

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 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.

Metabolisme

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 het bewijs van *in vitro* en 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.

Uitscheiding

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.

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.

Personen met 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.

Personen met 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 na herhaalde doses 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 diersmodellen 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.

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.

In 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel

Titaandioxide (E171)
Gelatine.
Gebruikte inkt voor de opdruk – zwart S-1-17822/S-1-17823:
Schellak 45%
IJzeroxide zwart
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- HDPE tablettenflacon met polypropyleen dop en door middel van inductie geseald: 250 capsules
- 28, 56 of 112 capsules in transparante PVC/Alu doordrukstrips
- 50x1 capsules in PVC/Alu geperforeerde eenheidsafleverdoordrukstrips

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

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

17/04/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Vleeskleurig kapje met de opdruk "R" en een vleeskleurige romp met de opdruk "3"

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, indien er een verzorger beschikbaar is, die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, 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 populatie, 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 bijwerkingen zouden kunnen ervaren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Kinderen:

Rivastigmine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, andere carbamaatderivaten of voor één van de hulpstoffen van de formulering.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

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).

Gastro-intestinale 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 sinussyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisposeerd 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 kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine Teva 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.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen 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 Fertiliteit, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn voor rivastigmine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Er werden geen effecten op de fertiliteit of embryo-foetale ontwikkeling waargenomen bij ratten en konijnen, behalve bij doses gerelateerd aan maternale toxiciteit. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

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.

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 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

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

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

De bijwerkingen in tabel 1 zijn vermeld overeenkomstig de MedDRA orgaansysteemklassen en frequentie categorieën. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeep zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeep vaak	Anorexie
Niet bekend	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Agitatie

Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Hartaandoeningen	
Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastro-intestinale 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 Jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak Vaak	Anorexie Dehydratie

Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Bezorgdheid
Vaak	Rusteloosheid
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Verergering van ziekte van Parkinson
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Soms	Dystonie
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Spierstijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopafwijking

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

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 voort. Wanneer er wel symptomen optraden betrof het misselijkheid, braken en diarree, hypertensie of hallucinaties. Wegens het bekende vagotonisch effect van cholinesteraseremmers op het hartritme kan er tevens bradycardie en/of syncope optreden. Eén geval van inname van 46 mg kwam voor; na conservatieve therapie herstelde de patiënt volledig binnen 24 uur.

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 ongewenste effecten 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: 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 (een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-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 (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 in de omgeving als mede de betrokkenheid bij zaken als financiën 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 (Intent-To-Treat)		LOCF (Last Observation Carried Forward)	
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

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-weeken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weeken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïnccludeerde 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 $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 studiebevolking, 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 ± 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

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 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.

Metabolisme

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 het bewijs van *in vitro* en 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.

Uitscheiding

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.

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.

Personen met 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.

Personen met 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 na herhaalde doses 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 diersmodellen 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.

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.

In 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel

IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine.
Gebruikte inkt voor de opdruk – zwart S-1-17822/S-1-17823:
Schellak 45%
IJzeroxide zwart
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- HDPE tablettenflacon met polypropyleen dop en door middel van inductie geseald: 250 capsules
- 28, 56 of 112 capsules in transparante PVC/Alu doordrukstrips
- 50x1 capsules in PVC/Alu geperforeerde eenheidsafleverdoordrukstrips

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

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

17/04/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Oranje kapje met de opdruk "R" en een oranje romp met de opdruk "4,5".

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, indien er een verzorger beschikbaar is, die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, 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 populatie, 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 bijwerkingen zouden kunnen ervaren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Kinderen:

Rivastigmine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, andere carbamaatderivaten of voor één van de hulpstoffen van de formulering.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

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).

Gastro-intestinale 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 sinussyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisposeerd 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 kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine Teva 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.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen 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 Fertiliteit, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn voor rivastigmine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Er werden geen effecten op de fertiliteit of embryo-foetale ontwikkeling waargenomen bij ratten en konijnen, behalve bij doses gerelateerd aan maternale toxiciteit. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

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.

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 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

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

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

De bijwerkingen in tabel 1 zijn vermeld overeenkomstig de MedDRA orgaansysteemklassen en frequentie categorieën. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeep zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeep vaak	Anorexie
Niet bekend	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Agitatie

Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Hartaandoeningen	
Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastro-intestinale 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 Jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak Vaak	Anorexie Dehydratie

Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Bezorgdheid
Vaak	Rusteloosheid
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Verergering van ziekte van Parkinson
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Soms	Dystonie
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Hyperhidrose
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Spierstijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopafwijking

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

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 voort. Wanneer er wel symptomen optraden betrof het misselijkheid, braken en diarree, hypertensie of hallucinaties. Wegens het bekende vagotonisch effect van cholinesteraseremmers op het hartritme kan er tevens bradycardie en/of syncope optreden. Eén geval van inname van 46 mg kwam voor; na conservatieve therapie herstelde de patiënt volledig binnen 24 uur.

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 ongewenste effecten 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: 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 (een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-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 (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 in de omgeving als mede de betrokkenheid bij zaken als financiën 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 (Intent-To-Treat)		LOCF (Last Observation Carried Forward)	
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

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-weeken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weeken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïnccludeerde 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 $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 ± 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

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 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.

Metabolisme

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 het bewijs van *in vitro* en 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.

Uitscheiding

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.

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.

Personen met 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.

Personen met 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 na herhaalde doses 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 diersmodellen 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.

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.

In 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel

IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine.
Gebruikte inkt voor de opdruk – zwart S-1-17822/S-1-17823:
Schellak 45%
IJzeroxide zwart
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- HDPE tablettenflacon met polypropyleen dop en door middel van inductie geseald: 250 capsules
- 28, 56 of 112 capsules in transparante PVC/Alu doordrukstrips
- 50x1 capsules in PVC/Alu geperforeerde eenheidsafleverdoordrukstrips

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

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

17/04/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Oranje kapje met de opdruk "R" en een vleeskleurige romp met de opdruk "6".

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, indien er een verzorger beschikbaar is, die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, 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 populatie, 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 bijwerkingen zouden kunnen ervaren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Kinderen:

Rivastigmine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, andere carbamaatderivaten of voor één van de hulpstoffen van de formulering,

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 is onderbroken voor meer dan enkele dagen, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

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).

Gastro-intestinale 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 sinussyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisposeerd 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 kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine Teva 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.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen 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 Fertiliteit, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn voor rivastigmine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Er werden geen effecten op de fertiliteit of embryo-foetale ontwikkeling waargenomen bij ratten en konijnen, behalve bij doses gerelateerd aan maternale toxiciteit. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

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.

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 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

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

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

De bijwerkingen in tabel 1 zijn vermeld overeenkomstig de MedDRA orgaansysteemklassen en frequentie categorieën. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Niet bekend	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Agitatie

Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Hartaandoeningen	
Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastro-intestinale 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 Jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak Vaak	Anorexie Dehydratie

Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Bezorgdheid
Vaak	Rusteloosheid
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Verergering van ziekte van Parkinson
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Soms	Dystonie
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speekselhypersecretie
Lever- en gelaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Spierstijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopafwijking

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

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 voort. Wanneer er wel symptomen optraden betrof het misselijkheid, braken en diarree, hypertensie of hallucinaties. Wegens het bekende vagotonisch effect van cholinesteraseremmers op het hartritme kan er tevens bradycardie en/of syncope optreden. Eén geval van inname van 46 mg kwam voor; na conservatieve therapie herstelde de patiënt volledig binnen 24 uur.

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 ongewenste effecten 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: 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 (een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-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 (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 in de omgeving als mede de betrokkenheid bij zaken als financiën 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 (Intent-To-Treat)		LOCF (Last Observation Carried Forward)	
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

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-weeken durende, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weeken 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 $\pm$ SD	23,8 $\pm$ 10,2	24,3 $\pm$ 10,5	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 8,2	-0,7 $\pm$ 7,5	3,8 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 $\pm$ SD	24,0 $\pm$ 10,3	24,5 $\pm$ 10,6	n.v.t.	n.v.t.
Gemiddelde verandering bij 24 weken $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 8,4	-0,8 $\pm$ 7,5	3,7 $\pm$ 1,4	4,3 $\pm$ 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 studiebevolking, 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 ± 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

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 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 verdeelvolumen variërend van 1,8–2,7 l/kg.

Metabolisme

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 het bewijs van *in vitro* en 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.

Uitscheiding

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.

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.

Personen met 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.

Personen met 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 na herhaalde doses 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 diersmodellen 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.

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.

In 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel

IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine.
Gebruikte inkt voor de opdruk – zwart S-1-17822/S-1-17823:
Schellak 45%
IJzeroxide zwart
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- HDPE tablettenflacon met polypropyleen dop en door middel van inductie geseald: 250 capsules
- 28, 56 of 112 capsules in transparante PVC/Alu doordrukstrips
- 50x1 capsules in PVC/Alu geperforeerde eenheidsafleverdoordrukstrips

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

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

17/04/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hongarije

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Hongarije

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Verenigd Koninkrijk

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Frankrijk

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Tsjechië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Pharmacovigilantie systeem

De MAH dient ervoor te zorgen dat het farmacovigilantiesysteem weergegeven in Module 1.8.1 van de Marketing Authorisation Application, in plaats is en functioneert voordat en terwijl het product op de markt is.

PSURs

Het PSUR indieningsschema voor Rivastigmine harde capsules dient het PSUR indieningsschema van het referentieproduct te volgen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Omdoos Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Blisterverpakking
28 harde capsules
50 x 1 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

Flacon
250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Teva 1,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Teva Pharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

CHARGE

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**Tablet flacon Zelfklevende papieren etiket Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Omdoos Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Blisterverpakking
28 harde capsules
50 x 1 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

Flacon
250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Teva 3 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Teva Pharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

CHARGE

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**Tablet flacon Zelfklevende papieren etiket Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Omdoos Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Blisterverpakking
28 harde capsules
50 x 1 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

Flacon
250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Teva 4,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Teva Pharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

CHARGE

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**Tablet flacon Zelfklevende papieren etiket Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Omdoos Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Blisterverpakking
28 harde capsules
50 x 1 harde capsules
56 harde capsules
112 harde capsules

Flacon
250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rivastigmine Teva 6 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Teva Pharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

CHARGE

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**Tablet flacon Zelfklevende papieren etiket Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules
Rivastigmine

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

Elke capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken zonder te pletten of te openen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. PARTIJNUMMER

CHARGE

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

RIVASTIGMINE TEVA 1,5 mg harde capsules

RIVASTIGMINE TEVA 3 mg harde capsules

RIVASTIGMINE TEVA 4,5 mg harde capsules

RIVASTIGMINE TEVA 6 mg harde capsules

Rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- 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 veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Het werkzaam bestanddeel van Rivastigmine Teva is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd.

Rivastigmine Teva wordt gebruikt voor de behandeling van geheugenstoornissen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het wordt tevens gebruikt voor de behandeling van dementie bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

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

Wees extra voorzichtig met Rivastigmine Teva

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een onregelmatige hartslag heeft of ooit heeft gehad
- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad
- als u 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, is het mogelijk dat uw arts u nauwkeuriger controleert wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u Rivastigmine Teva een aantal dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Het gebruik van Rivastigmine Teva bij kinderen en jongeren (leeftijd beneden 18 jaar) wordt niet aanbevolen.

Inname met andere geneesmiddelen

Gebruikt u naast Rivastigmine Teva nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Rivastigmine Teva kan van invloed zijn op de werking van met anticholinergische geneesmiddelen (geneesmiddelen, die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme, voor de behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Wanneer u geopereerd moet worden en Rivastigmine Teva gebruikt, vertel het dan uw arts voordat u verdoofd gaat worden, aangezien Rivastigmine Teva de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Zwangerschap en borstvoeding

Informeer uw arts wanneer u zwanger wordt tijdens de behandeling. Het is raadzaam om het gebruik van Rivastigmine Teva tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij duidelijk noodzakelijk.

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

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen.

Rivastigmine Teva kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij dosisverhogingen. 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?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker 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 Teva 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 6,0 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 Teva een aantal 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 Teva gebruikt.

- Om voordeel te hebben van dit middel, moet u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Rivastigmine Teva 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 capsules 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 Teva hebben ingenomen 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?

Wanneer u ontdekt dat u vergeten bent uw dosis Rivastigmine Teva 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.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Rivastigmine Teva bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

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

Hoe vaak een bijwerking voorkomt is als volgt omschreven:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

Soms (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

Zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

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

Niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld)

Zeer vaak

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

Vaak

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

Soms

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

Zelden

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

Zeer zelden

- 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 alvleesklier – 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

- 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

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

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

Zeer vaak

- Beven

Vaak

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame 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

Soms

- Onregelmatige hartslag en slechte controle van bewegingen

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

Vaak

- Koorts
- Ernstige verwarring

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

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigmine
Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules bevat 1,5 mg rivastigmine als rivastigminewaterstofattraat
Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules bevat 3 mg rivastigmine als rivastigminewaterstofattraat
Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules bevat 4,5 mg rivastigmine als rivastigminewaterstofattraat
Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules bevat 6 mg rivastigminewaterstofattraat
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Capsule inhoud: microkristallijne cellulose, hypromellose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.
Capsule omhulsel: titaandioxide (E171), gelatine en inkt gebruikt voor de opdruk zwart S-1-17822/S-1-17823 (Schellak-45% in alcohol met zwart ijzeroxide, N-butyl alcohol, isopropylalcohol, propyleen alcohol en ammoniumhydroxide)
Ter aanvulling bevatten Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg en 6 mg harde capsules rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Rivastigmine Teva er uit en hoeveel zit er in de verpakking?

Harde capsule

- Rivastigmine Teva 1,5 mg harde capsules: wit kapje met de opdruk "R" en een witte romp met de opdruk "1,5".
- Rivastigmine Teva 3 mg harde capsules: vleeskleurig kapje met de opdruk "R" en een vleeskleurige romp met de opdruk "3".
- Rivastigmine Teva 4,5 mg harde capsules: oranje kapje met de opdruk "R" en een oranje romp met de opdruk "4,5".
- Rivastigmine Teva 6 mg harde capsules: oranje kapje met de opdruk "R" en een vleeskleurige romp met de opdruk "6".

Rivastigmine Teva harde capsules zijn verkrijgbaar in blister verpakking à 28, 56 en 112 capsules, geperforeerde blisters met 50x1 capsules en in flacons met 250 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nederland

Fabrikant:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen,
Hongarije

Of:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő, Táncsics Mihály út 82
Hongarije

Of:
TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG
Verenigd Koninkrijk

Of:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

Of:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100, Sens,
Frankrijk

Of:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Tsjechië

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertiebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

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