

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivastigmine Viatris 1,5 mg, harde capsule
Rivastigmine Viatris 3 mg, harde capsule
Rivastigmine Viatris 4,5 mg, harde capsule
Rivastigmine Viatris 6 mg, harde capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1,5 mg capsule: bevat per capsule rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.

3 mg capsule: bevat per capsule rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.

4,5 mg capsule: bevat per capsule rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.

6 mg capsule: bevat per capsule rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Harde gelatine capsules die bestaan uit een gele romp met daarop in rode inkt "RG 15", en een geel kapje met daarop in rode inkt "G". Ze bevatten een wit poeder.

Harde gelatine capsules die bestaan uit een oranje romp met daarop in rode inkt "RG 30", en een oranje kapje met daarop in rode inkt "G". Ze bevatten een wit poeder.

Harde gelatine capsules die bestaan uit een roodbruine romp met daarop in rode inkt "RG 45", en een roodbruin kapje met daarop in rode inkt "G". Ze bevatten een wit poeder.

Harde gelatine capsules die bestaan uit een oranje romp met daarop in witte inkt "RG 60", en een roodbruin kapje met daarop in witte inkt "G". Ze bevatten een wit poeder.

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.

Dosering

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 extrapiramidale symptomen (bijvoorbeeld 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 drie 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 populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren tot de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden gevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosis afhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht, maar Rivastigmine Viatris capsules kunnen worden gebruikt bij deze patiënten onder de voorwaarde dat nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Rivastigmine dient twee keer per dag te worden toegediend, gedurende het ontbijt en de avondmaaltijd. De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor carbamaatderivaten.
- voorgeschiedenis van reacties op de toedieningsplaats, die wijzen op allergische contact dermatitis met rivastigmine pleister (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen. Wanneer de behandeling is onderbroken voor meer dan drie dagen, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de toedieningsplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

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

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

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

Patiënten en zorgverleners dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapiramidale 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 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.

QT-verlenging op het elektrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken wat een risico factor kan zijn in het ontstaan van torsade de pointes, met name bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiale voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld patiënten met niet-gecompenseerd hartfalen, recent myocardiaal infarct, bradyaritmia, aanleg voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die bekend staan dat ze QT verlenging en/of torsade de pointes veroorzaken. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinus-syndroom 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 gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

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

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

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

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapiramidale 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). Dosis aanpassingen om te titreren volgens individuele tolerantie. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Er zijn extra effecten gemeld die leiden tot bradycardie (wat kan zorgen voor syncope) bij het gelijktijdig gebruik van verscheidene beta-blokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Er wordt verwacht dat cardiovasculaire beta-blokkers gepaard gaan met het grootste risico, maar meldingen zijn ook ontvangen bij patiënten die andere beta-blokkers gebruiken. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer rivastigmine wordt gecombineerd met beta-blokkers en ook met andere bradycardie middelen (bijvoorbeeld klasse III antiaritmische middelen, calcium kanaal antagonisten, digitalis glycoside, pilocarpine).

Omdat bradycardie een risicofactor vormt voor het ontstaan van torsades de pointes, dient de combinatie van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsades de pointes-induceren zoals antipsychotica, d.w.z. sommige fenothiazines (chlorpromazine, levomepromazine), benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralpride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difenamil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, metadon, pentamidine en moxifloxacin, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische controle (ECG) vereist kan zijn.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij zwangere dieren passeerde rivastigmine en/of de metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit gebeurt bij mensen. Klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap zijn niet beschikbaar. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachtijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen bijwerkingen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of voortplanting waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3). Effecten van rivastigmine op menselijke vruchtbaarheid zijn niet bekend.

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

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken, of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Om deze reden heeft rivastigmine een 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

Overzicht van het veiligheidsprofiel

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.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak:

- zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer zelden	Urinaryinfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak Vaak Niet bekend	Anorexie Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Nachtmerries Agitatie Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson) Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Zeer zelden	Hypertensie
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 waarden leverfunctietesten Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Zelden Niet bekend	Hyperhidrose Huiduitslag Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken Vaak	Gewichtsverlies

De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen met rivastigminepleisters voor transdermaal gebruik: delirium, koorts, verminderde eetlust, urine incontinentie (vaak), psychomotore hyperactiviteit (soms), erythema, urticaria, blaasjes, allergisch dermatitis (niet bekend).

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

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Vaak	Angst
Vaak	Rusteloosheid
Vaak	Hallucinatie, visueel
Vaak	Depressie
Niet bekend	Agressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Slaperigheid
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Verergering van ziekte van Parkinson
Vaak	Bradykinesie
Vaak	Dyskinesie
Vaak	Hypokinesie
Vaak	Tandradfenomeen
Soms	Dystonie
Niet bekend	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie
Soms	Atriumfibrilleren
Soms	Atrioventriculair blok
Niet bekend	Sick sinus syndroom
Bloedvataaandoeningen	
Vaak	Hypertensie
Soms	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Zeer vaak	Braken
Vaak	Diarree
Vaak	Buikpijn en dyspepsie
Vaak	Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	
Soms	Hyperhidrose
	Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vallen
Vaak	Vermoeidheid en asthenie
Vaak	Loopstoornis
Vaak	Parkinsonloop

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

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met rivastigmine bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met

vooraf gedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

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 24 uur na de overdosis.

Er zijn meldingen van cholinerge toxiciteit met muscarinische symptomen die zijn waargenomen bij matige vergiftigingen zoals miosis, blozen, maagdarmaandoeningen waaronder buikpijn, misselijkheid, braken en diarree, bradycardie, bronchospasmen en verhoogde bronchiale secreties, hyperhidrosis, onvrijwillig plassen en/of poepen, lacrimatie, hypotensie en overvloedig speeksel.

In meer ernstige gevallen kunnen nicotinische effecten ontwikkelen zoals spier zwakte, spierkrampen, toevallen en stoppen van de ademhaling met mogelijk dodelijke afloop.

Ook zijn post-marketing gevallen van duizeligheid, trillen, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterase-inhibitieduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere bijwerkingen dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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.

Farmacodynamische effecten

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

Klinische effectiviteit en veiligheid

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren 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		LOCF	
Mate van respons	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

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

Tabel 5

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

ITT - LOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde basislijn $\pm$ 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 p-waarde t.o.v. placebo		3,54 ¹ <0,001 ¹		n.v.t. <0,001 ²

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

²Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

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

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde basislijn ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 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 p-waarde t.o.v. placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is ongeveer 40%. Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur), voornamelijk via cholinesterase-gemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

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

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C¹⁴-rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de feces uitgescheiden. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een populatie farmacokinetische analyse toonde aan dat gebruik van nicotine de orale klaring van rivastigmine verhoogde met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na orale toediening van rivastigmine capsules tot een dosis van 12 mg/dag.

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit 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 diermodellen konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in vitro*- en *in vivo* testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis van 10⁴ maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleus test was negatief. De belangrijkste metaboliet NAP226-90 toonde ook geen genotoxisch vermogen.

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. Bij orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen bijwerkingen van rivastigmine waargenomen op de vruchtbaarheid of voortplanting van beide ouders of de nakomelingen van de ouders.

Een lichte vermogen tot oog/slijmvlies irritatie van rivastigmine werd gevonden in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose,
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Capsulewand

Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172) – alleen in 3 mg, 4,5 mg en 6 mg
Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

Drukinkt

Witte inkt –alleen op 6 mg
Schellak
Titaniumdioxide (E171)
Propyleenglycol (E1520)

Rode inkt – 1,5 mg, 3 mg, en 4,5 mg
Rood ijzeroxide (E172)
Schellak
Propyleenglycol (E1520)
Ammonia
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVdC/Alu-blisterverpakkingen en HDPE-tabletcontainers met polypropyleen dop met 10, 28, 30, 56, 69, 90, 112, 250 of 500 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 102697: Rivastigmine Viatris 1,5 mg, harde capsule
RVG 102698: Rivastigmine Viatris 3 mg, harde capsule
RVG 102699: Rivastigmine Viatris 4,5 mg, harde capsule
RVG 102700: Rivastigmine Viatris 6 mg, harde capsule

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 maart 2010
Datum van laatste verlenging: 18 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 23 februari 2025