1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exelon 1,5 mg harde capsules
Exelon 3,0 mg harde capsules
Exelon 4,5 mg harde capsules
Exelon 6,0 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Exelon 1,5 mg harde capsules

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

Exelon 3,0 mg harde capsules

Elke capsule bevat rivastigminewaterstoftartraat overeenkomend met 3,0 mg rivastigmine.

Exelon 4,5 mg harde capsules

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

Exelon 6,0 mg harde capsules

Elke capsule bevat rivastigminewaterstoftartraat overeenkomend met 6,0 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Exelon 1,5 mg harde capsules

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

Exelon 3,0 mg harde capsules

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

Exelon 4,5 mg harde capsules

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

Exelon 6,0 mg harde capsules

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

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

Startdosis
1,5 mg tweemaal daags.

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

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

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

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

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

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

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

Speciale populaties

Gestoorde 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 overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosisafhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Exelon capsules kunnen echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Patiënten die reacties op de aanbrengplaats 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 verzorgers dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

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

Gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen, in het bijzonder wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

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

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

QT-verlenging op het elektrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken dat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiaire voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld, degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubrieken 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 achteruitgang) 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). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Exelon 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 additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen (b.v. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten die leiden tot bradycardie (wat kan resulteren in syncope) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van verschillende bètablokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Het hoogste risico is te verwachten met cardiovasculaire bètablokkers, maar er zijn ook meldingen geweest bij patiënten die andere bètablokkers gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van rivastigmine in combinatie met bètablokkers en ook met andere middelen die bradycardie veroorzaken (b.v. klasse III-antiaritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalisglycosiden, pilocarpine).

Bradycardie is een risicofactor voor het optreden van torsade de pointes; daarom dient het combineren van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsade de pointes induceren, zoals antipsychotica, d.w.z. bepaalde fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacine, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische monitoring (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 rivastigmine het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij mensen gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

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

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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 (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥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 Exelon van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

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

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

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

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met Exelon 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	Ziekte van Parkinson (verergering)
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
Bloedvataandoeningen	
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	Hyperhidrose

Niet bekend	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 Exelon pleisters voor transdermaal gebruik: agitatie (vaak).

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met Exelon 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	**Exelon 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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

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

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

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door rivastigmine in de liquor cerebrospinalis

dosis-afhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

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

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

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

Tabel 4

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

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001
ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

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

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	**ADAS-Cog Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Exelon**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde basislijn ± SD Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	23,8 ± 10.2 **2,1 ± 8,2**	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n.v.t. **3,8 ± 1,4**	n.v.t. 4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil	2,88[1]		n.v.t.	
p-waarde t.o.v. placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
ITT - LOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde basislijn ± SD Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	24,0 ± 10,3 **2,5 ± 8,4**	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	n.v.t. **3,7 ± 1,4**	n.v.t. 4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil	3,54[1]		n.v.t.	
p-waarde t.o.v. placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

[1] Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.
[2] Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

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

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	**ADAS-Cog Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Exelon**	**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 Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	25,4 ± 9,9 **1,0 ± 9,2**	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 **2,6 ± 7,6**	22,5 ± 10,1 0,1 ± 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 Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	32,6 ± 10,4 **2,6 ± 9,4**	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 **1,9 ± 7,7**	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73[1]		2,14[1]	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Exelon in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer en van dementie bij patiënten met de idiopatische 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 cholinesterasegemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

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

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C^{14}-rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat het gebruik van nicotine leidt tot een stijging van de orale klaring van rivastigmine met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na inname van rivastigmine capsules bij doseringen tot 12 mg/dag.

Speciale populaties

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Schellak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een blisterverpakking van heldere PVC houder met blauwe omhullende folie met 14 capsules. Elke doos bevat 28, 56 of 112 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

Exelon 1,5 mg harde capsules

EU/1/98/066/001-3

Exelon 3,0 mg harde capsules

EU/1/98/066/004-6

Exelon 4,5 mg harde capsules

EU/1/98/066/007-9

Exelon 6,0 mg harde capsules

EU/1/98/066/010-12

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 1998
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23.02.2026

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