1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exelon 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Exelon 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik
Exelon 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Exelon 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 4,6 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 5 cm^2 bevat 9 mg rivastigmine.

Exelon 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 9,5 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 10 cm^2 bevat 18 mg rivastigmine.

Exelon 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 13,3 mg rivastigmine per 24 uur af. Elke pleister voor transdermaal gebruik van 15 cm^2 bevat 27 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

Exelon 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk “Exelon”, “4.6 mg/24 h” en “AMCX”.

Exelon 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk “Exelon”, “9.5 mg/24 h” en “BHDI”.

Exelon 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk “Exelon”, “13.3 mg/24 h” en “CNFU”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Pleisters voor transdermaal gebruik	**Rivastigmine *in vivo* afgifte per 24 u**
Exelon 4,6 mg/24 u	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 u	9,5 mg
Exelon 13,3 mg/24 u	13,3 mg

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

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

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

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

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

Omschakelen van capsules of orale oplossing naar pleisters voor transdermaal gebruik
Gebaseerd op een vergelijkbare blootstelling tussen orale en transdermale rivastigmine (zie rubriek 5.2) kunnen patiënten, die worden behandeld met Exelon capsules of orale oplossing, als volgt worden omgezet naar Exelon pleisters voor transdermaal gebruik:

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

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

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

Speciale populaties

- Pediatrische patiënten: er is geen relevante toepassing van Exelon bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.
- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg: extra voorzichtigheid is geboden bij het titreren van patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg tot boven de aanbevolen werkzame dosering van 9,5 mg/24 u (zie rubriek 4.4). Deze patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren en zijn mogelijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.
- Gestoorde leverfunctie: Gezien de toegenomen blootstelling bij een licht tot matig gestoorde leverfunctie zoals waargenomen bij de orale toedieningsvorm, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd. Patiënten met een klinisch significant gestoorde leverfunctie kunnen meer dosisafhankelijke bijwerkingen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het titreren bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- Gestoorde nierfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

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

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

Patiënten en verzorgers dienen belangrijke aanbrenginstructies te krijgen:

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

4.3 Contra-indicaties

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, voornamelijk bij dosiswijzigingen. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 4,6 mg/24 u.

Overdosering als gevolg van misbruik van het geneesmiddel en doseringsfouten

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

Gastro-intestinale aandoeningen

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

Gewichtsverlies

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen tijdens gebruik van cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik gecontroleerd te worden.

Bradycardie

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).

Andere bijwerkingen

Voorzichtigheid is geboden wanneer Exelon pleisters voor transdermaal gebruik worden voorgeschreven:

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

Huidreacties op de aanbrengplaats

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

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

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de 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 de 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).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Rivastigmine kan extrapyramidale symptomen verergeren of opwekken.

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

Speciale populaties

- Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen (zie rubriek 4.2). Titreer deze patiënten voorzichtig en controleer hen op bijwerkingen (bijv. hevige misselijkheid of overvloedig braken) en overweeg om de onderhoudsdosering te verlagen tot de 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik als er bijwerkingen optreden.
- Gestoorde leverfunctie: patiënten met een klinisch significante gestoorde leverfunctie kunnen meer bijwerkingen ervaren. De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het titreren bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik.

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van 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 oraal rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies met 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 oraal rivastigmine.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 mag niet tijdens de zwangerschap 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 syncope en delirium induceren. 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, die behandeld worden met rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Huidreacties op de aanbrengplaats (meestal milde tot matige erytheem op de aanbrengplaats) zijn de meest voorkomende bijwerkingen van het gebruik van Exelon pleisters voor transdermaal gebruik. De daarna meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid en braken.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont de bijwerkingen die gemeld zijn bij 1.670 patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer die werden behandeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde klinische studies met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik, met een duur van 24-48 weken en in post-marketinggegevens.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexia, verminderde eetlust
Soms	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Angst, depressie, delirium, agitatie
Soms	Agressie
Niet bekend	Hallucinaties, rusteloosheid, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, syncope, duizeligheid
Soms	Psychomotorische hyperactiviteit
Zeer zelden	Extrapyramidale symptomen
Niet bekend	Verergering van de ziekte van Parkinson, epileptische aanval, tremor, slaperigheid, pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen	
Soms	Bradycardie
Niet bekend	Atrioventriculair blok, atriumfibrilleren, tachycardie, sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsia, buikpijn
Soms	Maagzweer
Niet bekend	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Hepatitis, verhoogde leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Niet bekend	Pruritus, erytheem, urticaria, blaren, allergische dermatitis (verspreid)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urine-incontinentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Huidreacties op de plaats van toediening (bijvoorbeeld erytheem*, pruritus*, oedeem*, dermatitis, irritatie op de aanbrengplaats), asthenische condities (bijvoorbeeld vermoeidheid, asthenie), koorts, gewichtsverlies
Zelden	Vallen

*In een 24 weken durende gecontroleerde studie met Japanse patiënten werden erytheem, oedeem en pruritis op de aanbrengplaats met frequentie “zeer vaak” gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Huidirritatie
In dubbelblinde gecontroleerde klinische studies waren reacties op de toedieningsplaats meestal licht tot matig van ernst. De incidentie van huidreacties op de plaats van toediening die leidden tot het stopzetten van de behandeling was ≤2,3% bij patiënten die met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik behandeld werden. De incidentie van huidreacties op de plaats van toediening die leidden tot het stopzetten van de behandeling was hoger in de Aziatische populatie, met 4,9% en 8,4% bij respectievelijk de Chinese en de Japanse populatie.

In twee dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 24 weken werden bij ieder bezoek huidreacties beoordeeld gebruikmakend van een huidirritatie-classificatieschaal. Wanneer een huidirritatie was waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik was deze meestal gering of licht van ernst. Het werd geclassificeerd als ernstig bij ≤2,2% van de patiënten in deze studies en in ≤3,7% van de patiënten die behandeld werden met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik in een Japanse studie.

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 met oraal rivastigmine 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. Overdosering met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik als gevolg van misbruik/doseringsfout (aanbrengen van meerdere pleisters tegelijk) zijn gerapporteerd in post-marketing setting en zelden in klinische onderzoeken.

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van Exelon pleisters voor transdermaal gebruik bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer is aangetoond in een 24 weken durende dubbelblinde, placebo-gecontroleerde basisstudie plus open-label extensiestudie en in een 48 weken durende dubbelblinde comparatorstudie.

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

Tabel 2

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

* p≤0,05 t.o.v. placebo
ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward
[1] Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en basislijn waarde als covariante. Een negatieve ADAS-Cog verandering betekent verbetering. Een positieve ADCS-ADL verandering betekent verbetering.
[2] Gebaseerd op CMH-test (van Elteren test) gestratificeerd naar land. ADCS-CGIC scores <4 betekent verbetering.

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

Tabel 3

	Patiënten met een klinisch significante respons (%)		
ITT-LOCF populatie	**Exelon pleisters voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 u N = 251**	**Exelon capsules 12 mg/dag N = 256**	**Placebo N = 282**

Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de ADCS-CGIC en ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-waarde t.o.v. placebo	0,037*	0,004*	

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

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

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

Tabel 4

Populatie/Bezoek			**Exelon 15 cm² N = 265**		**Exelon 10 cm² N = 271**		**Exelon 15 cm²**		**Exelon 10 cm²**
			n	**Gemiddeld**	**n**	**Gemiddeld**	**DLSM**	**95% BI**	**p-waarde**
ADAS-Cog									
LOCF		Baseline	264	34,4	268	34,9			
	DB-week 48	Waarde	264	38,5	268	39,7			
		Verandering	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		Baseline	265	27,5	271	25,8			
	Week 48	Waarde	265	23,1	271	19,6			
		Verandering	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

BI – betrouwbaarheidsinterval.
DLSM – *difference in least square means* (verandering in kleinste kwadratengemiddelde).
LOCF – *Last Observation Carried Forward* (waarden laatste observatie gebruikt).
ADAS-cog-scores: een negatief DLSM-verschil betekent een grotere verbetering met Exelon 15 cm² in vergelijking met Exelon 10 cm².
ADCS-IADL-scores: een positief DLSM-verschil betekent een grotere verbetering met Exelon 15 cm² in vergelijking met Exelon 10 cm².
N is het aantal patiënten dat op baseline beoordeeld is (laatste beoordeling in de initiële open-labelfase) en ten minste 1 beoordeling post-baseline heeft gehad (voor de LOCF).
De DLSM, 95% BI en p-waarde zijn gebaseerd op een ANCOVA-model (covariantie-analyse) dat gecorrigeerd is voor land en ADAS-cog-score op baseline.
* p<0,05
Bron: studie D2340-Tabel 11-6 en Tabel 11-7

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 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie van rivastigmine uit Exelon pleisters voor transdermaal gebruik is traag. Na de eerste dosis worden detecteerbare plasmaconcentraties met een vertragingstijd van 0,5-1 uur waargenomen. C_{max} wordt na 10-16 uur bereikt. Na de piek nemen de plasmaconcentraties langzaam af gedurende de resterende 24 uur gebruiksperiode. Bij veelvuldig doseren (zoals bij steady-state) zullen de plasmaconcentraties, nadat de vorige pleister voor transdermaal gebruik is vervangen door een nieuwe, eerst langzaam afnemen voor ongeveer gemiddeld 40 minuten, totdat de absorptie uit de nieuw aangebrachte pleister voor transdermaal gebruik sneller wordt dan de eliminatie en de plasmaniveaus weer beginnen toe te nemen om een nieuwe piek te bereiken na ongeveer 8 uur. Bij steady-state zijn de dalniveaus ongeveer 50% van de piekniveaus, in tegenstelling tot de orale toediening, waarbij de concentraties tot praktisch nul afnemen tussen de doses. Alhoewel minder uitgesproken dan met een orale toediening, neemt de blootstelling aan rivastigmine (C_{max} en AUC) bovenproportioneel toe met een factor 2,6 en 4,9 wanneer de dosis verhoogd wordt van 4,6 mg/24 u naar respectievelijk 9,5 mg/24 u en 13,3 mg/24 u. De fluctuatie index (FI), een maat voor het relatieve verschil tussen de piek- en dalniveaus ((C_{max}-C_{min})/C_{gem}), was 0,58 voor Exelon 4,6 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, 0,77 voor Exelon 9,5 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik en 0,72 voor Exelon 13,3 mg/24 u pleisters voor transdermaal gebruik, waarmee een veel kleinere fluctuatie tussen de piek- en dalconcentraties wordt aangetoond dan voor de orale formulering (FI = 3,96 (6 mg/dag) en 4,15 (12 mg/dag)).

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

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

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd in plasma van ongeveer 3,4 uur na het verwijderen van de pleister voor transdermaal gebruik. Eliminatie was absorptiesnelheid-afhankelijk (flip-flop kinetiek), wat de langere $t_{½}$ na pleister (3,4 uur) vergeleken met orale of intraveneuze toediening (1,4 tot 1,7 uur) verklaart. Metabolisme is voornamelijk via cholinesterasegemedieerde hydrolyse tot de metaboliet NAP266-90. *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 het metabolisme van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 liter/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 liter/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg, wat overeenkomt met de non-lineaire, bovenproportionele farmacokinetiek van rivastigmine als gevolg van verzadiging van zijn eliminatie.

De AUC_{∞} verhouding van metaboliet tot het oorspronkelijke middel was ongeveer 0,7 na het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik ten opzichte van 3,5 na orale toediening, wat erop wijst dat een veel lager metabolisme optreedt na toediening via de huid in vergelijking met de orale toediening. Er wordt minder NAP226-90 gevormd bij het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik, waarschijnlijk als gevolg van de afwezigheid van presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme, in tegenstelling tot de orale toediening.

Eliminatie

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

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

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

Na een enkele orale dosering van 3 mg of 6 mg was de gemiddelde orale klaring van rivastigmine ongeveer 46-63% lager bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (n=10, Child Pugh score 5-12, biopsie bewezen) dan bij gezonde personen (n=10).

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen studies uitgevoerd met Exelon pleisters voor transdermaal gebruik bij personen met nierinsufficiëntie. Creatinineklaring toonde, op basis van populatieanalyse, geen duidelijk effect op de steady-state-concentraties van rivastigmine of zijn metabolieten. Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis, die de verwachte klinische blootstelling 10^4 maal overschrijdt. De *in vivo* micronucleus test was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

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

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. Specifieke dermale studies bij zwangere dieren zijn niet uitgevoerd.

Rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik waren niet fototoxisch en niet beschouwd als een sensibilisator. In sommige andere huidtoxiciteitsstudies werd een zwak irriterend effect op de huid van de laboratoriumdieren waargenomen, inclusief bij de controlegroep. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor de mogelijkheid dat Exelon pleisters voor transdermaal gebruik licht erytheem bij patiënten kan veroorzaken.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen. Daarom dient de patiënt/verzorger na aanraking van de pleisters contact met de ogen te vermijden (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Steunlaag

Gelakte polyethyleentereftalaat film

Geneesmiddelmatrix

Alfa-tocoferol
Poly(butylmethacrylaat, methylmethacrylaat)
Acryl-copolymeer

Hechtende matrix

Alfa-tocoferol
Siliconenolie
Dimethicon

Afgiftelaag

Fluoropolymeer gecoate polyester film

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de pleister voor transdermaal gebruik in de sachet tot gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Exelon 9 mg/5 cm^2, 18 mg/10 cm^2 and 27 mg/15 cm^2 pleisters voor transdermaal gebruik zijn individueel verpakt in kindveilige, hitteverzegelde sachets gemaakt van papier/polyethyleentereftalaat/aluminium/polyacrylonitril (PAN) multigelamineerd materiaal (papier/PET/alu/PAN) of in hitteverzegelde, kindveilige sachets gemaakt van meerlaging composietlaminaat bestaande uit papier/polyethyleentereftalaat/polyethyleen/aluminium/polyamide (papier/PET/PE/alu/PA).

Exelon 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Beschikbaar in dozen met 7, 30 of 42 sachets en in multiverpakkingen met 60, 84 of 90 sachets.

Exelon 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Beschikbaar in dozen met 7, 30 of 42 sachets en in multiverpakkingen met 60, 84 of 90 sachets.

Exelon 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

Beschikbaar in dozen met 7 of 30 sachets en in multiverpakkingen met 60 of 90 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

EU/1/98/066/019-022
EU/1/98/066/031-032
EU/1/98/066/035-038
EU/1/98/066/047-048

Exelon 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

EU/1/98/066/023-026
EU/1/98/066/033-034
EU/1/98/066/039-042
EU/1/98/066/049-050

Exelon 13,3 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik

EU/1/98/066/027-030
EU/1/98/066/043-046

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.