

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[4,6 mg]

[9,5 mg]

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

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

[4,6 mg]

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne, matrixachtige pleister voor transdermaal gebruik bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de rugzijde is beige en gemerkt met "RIV", 4.6 mg/24h"

[9,5 mg]

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne, matrixachtige pleister voor transdermaal gebruik bestaande uit drie lagen. De buitenkant van de rugzijde is beige en gemerkt met "RIV", 9.5 mg/24h"

[13,3mg]

Elke pleister voor transdermaal gebruik is een dunne pleister voor transdermaal gebruik van het matrixtype bestaande uit drie lagen.

Rond transdermaal afgiftesysteem van 15 cm<sup>2</sup>, met steunlaag (beige), tweelagige kleefmatrix en een grote rechthoek die de beschermlaag overlapt met kuiltjes. Steunlaag met opdruk 'RIV 13,3 mg/24 u'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

--	--

##### Onderhoudsdosering

Na minstens vier weken behandeling en als de behandeling volgens de behandelende arts goed wordt verdragen, moet de dosering van 4,6 mg/ 24 uur worden verhoogd tot 9,5 mg/24 uur, de aanbevolen efficiënte dagdosering. Die laatste dosering moet worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij vindt.

##### Verhoging van de dosering

9,5 mg/24 uur is de aanbevolen efficiënte dagdosering die moet worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij vindt. Als die dosering goed wordt verdragen en pas na minstens zes maanden behandeling met

9,5 mg/24 uur kan de behandelende arts overwegen om de dosering te verhogen tot 13,3 mg/24 uur bij patiënten die een betekenisvolle achteruitgang van de cognitieve functies (bijv. daling van de MMSE) en/of functionele achteruitgang (volgens het oordeel van de arts) hebben vertoond tijdens behandeling met de aanbevolen efficiënte dagdosering van 9,5 mg/24 uur (zie rubriek 5.1).

De klinische effecten van rivastigmine moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd. Stopzetting moet ook worden overwogen als er geen tekenen van een therapeutisch effect meer zijn met de optimale dosering.

#### Overschakeling van capsules of drank naar pleister voor transdermaal gebruik

Na overschakeling op 4,6 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik en op voorwaarde dat die dosering goed wordt verdragen na minstens vier weken behandeling, moet de dosering van 4,6 mg/24 uur worden verhoogd tot 9,5 mg/24 uur, de aanbevolen efficiënte dosering.

#### Speciale populaties

- **Pediatrische patiënten:** er is geen relevant gebruik van Rivastigmin Sandoz bij pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer.
- **Patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg:** bij patiënten die minder dan 50 kg wegen, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering tot boven de aanbevolen efficiënte dosering van 9,5 mg/24 uur (zie rubriek 4.4). Zij zouden meer bijwerkingen kunnen vertonen en zouden de behandeling gemakkelijker kunnen stopzetten wegens bijwerkingen.
- **Leverinsufficiëntie:** gezien de sterkere blootstelling bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie zoals werd waargenomen met de orale formulering, moeten de aanbevelingen om de dosering te verhogen volgens de tolerantie van de patiënt nauwgezet worden nageleefd. Patiënten met een klinisch significante leverinsufficiëntie zouden meer dosisafhankelijke bijwerkingen kunnen vertonen. Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie werden niet onderzocht. Bij deze patiënten is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- **Nierinsufficiëntie:** een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten die reacties op de plaats van aanbrengen ontwikkelen die wijzen op een allergische contactdermatitis op rivastigmine pleister en die nog verder met rivastigmine moeten worden behandeld, mogen alleen worden overgeschakeld op rivastigmine per os als de allergietests negatief zijn en onder nauwgezette medische supervisie. Het zou kunnen dat sommige patiënten die door blootstelling aan rivastigmine pleister overgevoelig zijn geworden voor rivastigmine, rivastigmine in geen enkele vorm meer kunnen innemen.

In de postmarketingbewaking zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van patiënten die (gedissemineerde) allergische dermatitis hebben vertoond na toediening van rivastigmine ongeacht de toedieningsweg (per os, transdermaal). In die gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Rivastigmine kan extrapiramidale symptomen verergeren of verwekken.

Contact met de ogen moet worden vermeden na manipulatie van **Rivastigmin Sandoz** pleister voor transdermaal gebruik (zie rubriek 5.3). De handen moeten na verwijdering van de pleister worden gewassen met water en zeep. In geval van contact met de ogen of als de ogen rood worden na manipulatie van de pleister, onmiddellijk spoelen met veel water en naar een arts gaan voor medisch advies als de symptomen niet verdwijnen.

#### Speciale populaties

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine per os en digoxine, warfarine, diazepam en fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De stijging van de protrombinetijd veroorzaakt door warfarine wordt niet beïnvloed door toediening van rivastigmine per os. Er werden geen nadelige effecten op de hartgeleiding waargenomen na concomiterende toediening van digoxine en rivastigmine per os.

Concomiterende toediening van rivastigmine met vaak voorgeschreven geneesmiddelen zoals antacida, anti-emetica, antidiabetica, centraalwerkende antihypertensiva, calciumantagonisten, inotrope farmaca, antianginosa, niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen, oestrogenen, pijnstillers, benzodiazepines en antihistaminica ging niet gepaard met een verandering van de kinetiek van rivastigmine of een hoger risico op klinisch relevante, nadelige effecten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vruchtbaarheid

Er werden geen nadelige effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid of de reproductie waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend welk effect rivastigmine heeft op de vruchtbaarheid van mensen.

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

---

\*Bij een gecontroleerde studie van 24 weken met Japanse patiënten werden erytheem op de plaats van aanbrengen, oedeem op de plaats van aanbrengen en jeuk op de plaats van aanbrengen gerapporteerd als 'zeer vaak' voorkomend.

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij gebruik van doseringen hoger dan 13,3 mg/24 uur in de bovenvermelde placebogecontroleerde studie werden insomnia en hartfalen vaker waargenomen dan met 13,3 mg/24 uur of de placebo, wat wijst op een dosis-effectrelatie. Die bijwerkingen zijn echter niet vaker opgetreden met rivastigmine 13,3 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik dan met de placebo.

De volgende bijwerkingen werden alleen waargenomen met rivastigmine capsules en drank en niet in klinische studies met rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik: malaise, verwardheid, meer

zweten (vaak); duodenumulcera, angina pectoris (zelden), maag-darmbloeding (zeer zelden) en sommige gevallen van ernstig braken zijn gepaard gegaan met een slokdarmscheur (niet bekend).

#### 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

# **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaattype, dat de cholinerge transmissie zou faciliteren door de afbraak te vertragen van de acetylcholine die door functioneel intacte cholinerge neuronen wordt afgegeven. Rivastigmine zou dus een gunstig effect kunnen hebben op de cholinerge cognitieve deficits bij dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer.

Rivastigmine bindt zich aan zijn doelenzymen met vorming van een covalent complex dat de enzymen tijdelijk inactieveert. Bij gezonde, jonge mannen verlaagt een orale dosis van 3 mg de acetylcholinesteraseactiviteit in het CSV met ongeveer 40% binnen 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym herstelt weer tot het beginniveau ongeveer 9 uur nadat het maximale remmende effect werd bereikt. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer was de remming van het acetylcholinesterase (AChE) in het CSV door rivastigmine per os dosisafhankelijk tot een dosering van 6 mg tweemaal per dag, de hoogste dosering die werd getest. De remming van de butyrylcholinesteraseactiviteit in het CSV bij 14 alzheimerpatiënten die werden behandeld met rivastigmine per os, was vergelijkbaar met de remming van de AChE-activiteit.

De werkzaamheid van rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik bij patiënten met een ziekte van Alzheimer werd aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde kernstudie van 24 weken en de open extensiestudie ervan en in een dubbelblinde, vergelijkende studie van 48 weken.

#### *Placebogecontroleerde studie van 24 weken*

De patiënten in de placebogecontroleerde studie hadden een MMSE-score (Mini-Mental State Examination) van 10-20. Werkzaamheid werd aangetoond door middel van onafhankelijke, domeinspecifieke evaluatie-instrumenten die op regelmatige tijdstippen tijdens de 24 weken durende behandelingsperiode werden gebruikt. Die omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitieve subschaal, een op prestaties gebaseerde maat van de cognitie) en de ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of change, een omvangrijke totaalevaluatie van de patiënt door de arts met tevens inbreng door de hulpverlener) en de ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - activiteiten van het dagelijkse leven, een evaluatie door de hulpverlener van de activiteiten van het dagelijkse leven waaronder de persoonlijke hygiëne, de voeding, het kleden, huishoudelijke taken zoals winkelen, behoud van het vermogen om zichzelf te oriënteren in de omgeving en betrokkenheid bij aan geldzaken gerelateerde activiteiten). De resultaten van de drie evaluatie-instrumenten na 24 weken worden samengevat in tabel 2.

**Tabel 2**

	<b>Rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 uur N = 251</b>	<b>Rivastigmine capsules 12 mg/dag N = 256</b>	<b>Placebo N = 282</b>
<b>ITT-LOCF-populatie</b>			
<b>ADAS-Cog</b>	(n = 248)	(n = 253)	(n = 281)
Gemiddelde begin ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Gemiddelde verandering na week 24 ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-waarde versus placebo	0,005* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>	(n = 248)	(n = 253)	(n = 278)
Gemiddelde score ± SD	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
p-waarde versus placebo	0,010* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>	(n = 247)	(n = 254)	(n = 281)
Gemiddelde begin ± SD	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Gemiddelde verandering na week 24 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
p-waarde versus placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

**Tabel 3**

	<b>Patiënten met een klinisch significante respons (%)</b>		
	<b>Rivastigmine pleister voor transdermaal gebruik 9,5 mg/24 uur</b>	<b>Rivastigmine capsules 12 mg/dag</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT-LOCF-populatie</b>			
<b>Verbetering van ADAS-Cog met minstens 4 punten en geen verslechtering van de ADCS-CGIC en de ADCS-ADL</b>	17,4	19,0	10,5
p-waarde versus placebo	0,037*	0,004*	

\*p<0,05 versus placebo

---

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- polyethyleentereftalaatfilm, gelakt.
- all-rac- $\alpha$ -tocoferol
- poly(butylmethacrylaat, methyl-methacrylaat) copolymeer (3:1), acrylcopolymeer.
- all-rac- $\alpha$ -tocoferol,
- silicone,
- dimeticon 12,500 cSt.
- polyesterfilm, bekleed met fluoropolymeer.

Drukinkt:

- Hars
- Pigmenten
- Organische polymeren/harsen

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

## **6.3 Houdbaarheid**

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Een gebruikte pleister voor transdermaal gebruik moet in twee worden geplooid met de kleefzijde naar binnen gericht, moet in het oorspronkelijke sachet worden gestoken en moet veilig worden weggegooid buiten het zicht en bereik van kinderen. Gebruikte of ongebruikte pleister voor transdermaal gebruik

dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of dient terug naar de apotheek te worden gebracht.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

*Sachet gemaakt van papier/polyethyleentereftalaat/aluminium/polyacrylonitril multigelamineerd materiaal:*

BE446115 (Rivastigmin Sandoz 4,6mg/24u)

BE446124 (Rivastigmin Sandoz 9,5mg/24u)

BE474106 (Rivastigmin Sandoz 13,3 mg/24u)

*Sachet gemaakt van papier/polyethyleentereftalaat/polyethyleen/aluminium/polyamide multigelamineerd materiaal:*

BE580897 (Rivastigmin Sandoz 4,6mg/24u)

BE580906 (Rivastigmin Sandoz 9,5mg/24u)

BE580915 (Rivastigmin Sandoz 13,3 mg/24u)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/2013

Datum van hernieuwing van de vergunning: 07/08/2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

08/2024