

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler
Nimvastid 3 mg hårde kapsler
Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler
Nimvastid 6 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin.

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin.

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin.

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

Hvidt til næsten hvidt pulver i en kapsel med gul overdel og gul underdel.

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

Hvidt til næsten hvidt pulver i en kapsel med orange overdel og orange underdel.

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

Hvidt til næsten hvidt pulver i en kapsel med brunlig rød overdel og brunlig rød underdel.

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

Hvidt til næsten hvidt pulver i en kapsel med brunlig rød overdel og orange underdel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

Symptomatisk behandling af let til moderat svær demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens eller demens, associeret med Parkinsons sygdom.

Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Rivastigminterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegivende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

Dosering

Rivastigmin skal indtages to gange dagligt sammen med henholdsvis morgen- og aftensmåltid. Kapslerne skal synkes hele.

Initialdosis

1,5 mg to gange dagligt.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange dagligt. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange dagligt. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange dagligt skal også være baseret på god tolerabilitet af den aktuelle dosis og kan overvejes efter mindst to ugers behandling på det pågældende dosisniveau.

Hvis der observeres bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed), vægttab eller forværring af ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom, i løbet af behandlingen, vil disse muligvis kunne undgås ved udeladelse af en eller flere doser. Hvis bivirkningerne varer ved, bør den daglige dosis midlertidigt nedsættes til det niveau, som tidligere tålt godt, eller behandlingen kan seponeres.

Vedligeholdelsesdosis

Den effektive dosis er 3 til 6 mg to gange dagligt; for at opnå maksimal terapeutisk fordel skal patienterne holdes på den højeste dosis, som de tåler godt. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 6 mg to gange dagligt.

Der kan foregå vedligeholdelsesbehandling så længe, der er terapeutiske fordele for patienten. Derfor bør den kliniske effekt af rivastigmin revurderes løbende, specielt hos patienter, der behandles med doser mindre end 3 mg to gange dagligt. Hvis der ikke er en positiv ændring i patientens tilbagefaldsrate af demenssymptomer efter 3 måneders vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen afbrydes. Behandlingsophør bør også overvejes, når der ikke længere eksisterer nogen tegn på terapeutisk effekt.

Individuelt respons på rivastigmin kan ikke forudsiges. Dog blev der set en bedre effekt hos Parkinsons patienter med moderat demens. Tilsvarende blev der observeret en større effekt hos Parkinsons patienter med visuelle hallucinationer (se pkt. 5.1).

Behandlingens effekt er ikke blevet undersøgt i placebo-kontrollerede studier ud over 6 måneder.

Genoptagelse af terapi

Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig. Dosistitreringen skal udføres som tidligere beskrevet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Nimvastid kapsler kan dog bruges hos denne patientpopulation under forudsætning af nøje monitorering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ikke relevant at anvende Nimvastid hos den pædiatriske population til indikationen Alzheimers demens.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof over for andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplaster (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger øges generelt ved højere doser. Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig for at mindske risikoen for bivirkninger (f.eks. opkastning).

Hudreaktioner på applikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster og er ofte lette eller moderate i intensitet. Disse reaktioner er ikke i sig selv et tegn på overfølsomhed. Brug af rivastigminplaster kan imidlertid medføre allergisk kontaktdermatitis.

Allergisk kontaktdermatitis skal mistænkes, hvis reaktioner på applikationsstedet spredte sig uden for selve plasteret, hvis der er tegn på en kraftigere lokal reaktion (f.eks. tiltagende erytem, ødem, papler, vesikler), og hvis symptomerne ikke forbedres betydeligt inden for 48 timer efter fjernelse af plasteret. I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter, der får reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplasteret, og som fortsat har behov for rivastigminbehandling, bør kun skiftes over til oral rivastigmin efter en negativ allergitest og under tæt supervision. Det er muligt, at nogle patienter, der er sensibiliseret over for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplasteret, ikke vil være i stand til at tage nogen form for rivastigmin.

Der har været sjældne post-marketing-indberetninger om patienter, der har fået allergisk dermatitis (dissemineret) efter administration af rivastigmin uanset administrationsvej (oral, transdermal). I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Dosistitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertension og hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens og forværring af ekstrapyramidale symptomer, specielt tremor hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom) er observeret kort efter dosisøgning. Nævnte bivirkninger responderer muligvis på dosisreduktion. I andre tilfælde er rivastigmin blevet seponeret (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og diarré er dosisrelaterede og kan specielt forekomme, når behandlingen påbegyndes, og/eller når dosis øges (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekommer hyppigere hos kvinder. Patienter, som viser tegn eller symptomer på dehydrering som følge af langvarig opkastning eller diarré, kan behandles med intravenøs væske og dosisnedsættelse eller seponering, hvis tilstanden erkendes hurtigt og behandles omgående. Dehydrering kan få alvorlige følger.

Patienter med Alzheimers sygdom kan tabe sig. Kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin, har været sat i forbindelse med vægttab hos disse patienter. Patienters vægt bør monitoreres gennem behandlingen.

I tilfælde af alvorlig opkastning, der er associeret med rivastigminbehandling, skal der foretages passende dosisjustering som anbefalet i pkt. 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt. 4.8). Sådanne hændelser synes at forekomme særligt efter dosisstigninger eller høje doser af rivastigmin.

Der kan opstå elektrokardiogram QT-forlængelse hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed

tilrådes hos patienter med allerede eksisterende QT-forlængelse eller hvis det er forekommet i familien. Forsigtighed tilrådes også hos patienter med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, for eksempel hos patienter med ubehandlet hjertesvigt, nylig hjerteinfarkt, bradyarytmier, prædisponering for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi eller samtidig anvendelse af lægemidler, som er kendt for at inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rivastigmin til patienter med syg sinus syndrom eller overledningsforstyrrelser (sino-atrialt blok, atrio-ventrikulært blok) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme.

Kolinesterasehæmmere bør ordineres med forsigtighed til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Kolinomimetika kan forårsage eller forværre urinvejsobstruktion og krampeanfald. Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af patienter, der er prædisponerede for sådanne sygdomme.

Brugen af rivastigmin til patienter med svær demens af Alzheimers sygdom eller associeret med Parkinsons sygdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv tilbagegang) er ikke blevet undersøgt, og anvendelse hos disse patientpopulationer kan derfor ikke anbefales.

Som andre kolinomimetika kan rivastigmin forværre eller fremkalde ekstrapyramidale symptomer. Forværring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, gangforstyrrelser) og forøget incidens eller intensitet af tremor er blevet observeret hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.8). Disse hændelser førte til seponering af rivastigmin i nogle tilfælde (f.eks. seponering grundet tremor 1,7% på rivastigmin versus 0% på placebo). Klinisk monitorering er anbefalet for disse bivirkninger.

Specielle populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Dosisanbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance skal følges nøje. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Nimvastid kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rivastigmin kan, som en kolinesterasehæmmer, muligvis forstærke virkningerne af muskelrelaksantia af succinylkolintypen under anæstesi. Det anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesimiddel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af de farmakodynamiske virkninger og mulige additive virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre parasympatomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet (f.eks. oxybutynin, tolterodin).

Der er blevet rapporteret additive virkninger, som medfører bradykardi (der kan resultere i synkope), ved brug af forskellige betablokkere (inklusive atenolol) sammen med rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes at være forbundet med den største risiko, men der er også modtaget rapporter fra patienter, som har brugt andre betablokkere. Der skal derfor udvises forsigtighed, når rivastigmin kombineres med betablokkere og andre stoffer, som kan føre til bradykardi (f.eks. klasse III-antiarytmika, calciumantagonister, digitalisglykosider, pilocarpin).

Da bradykardi udgør en risikofaktor i forbindelse med torsades de pointes skal samtidig behandling med rivastigmin og QT-forlængende- eller torsades de pointes-inducerende lægemidler såsom antipsykotika fx visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin) samt benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin intravenøst, halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin og moxifloxacin gives med forsigtighed, og klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og rivastigmin.

Ifølge dets metabolisme forekommer metaboliske interaktioner med andre lægemidler højst sandsynligt ikke, selvom rivastigmin kan hæmme den butylkolinesterase-medierede metabolisme hos andre stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der blev ikke observeret negative virkninger af rivastigmin på fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Rivastigmins virkning på human fertilitet er ukendt.

Graviditet

Rivastigmin og/eller dets metabolitter passerer placenta hos drægtige dyr. Det vides ikke, om dette er tilfældet hos mennesker. Der foreligger ingen kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. I peri-/postnatale studier på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Rivastigmin udskilles i mælk hos dyr. Hvorvidt rivastigmin udskilles i human mælk, vides ikke. Kvinder i behandling med rivastigmin bør derfor ikke amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre gradvis forringelse af køreegenskaber eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre svimmelhed og døsighed, specielt ved indledning af behandling eller øgning af dosis. Som følge heraf påvirker rivastigmin i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør rivastigminbehandlede demenspatienters evne til fortsat at køre bil eller betjene udviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er gastrointestinale, inklusive kvalme (38%) og opkastning (23%), særligt under dosistitrering. Kvindelige patienter i kliniske studier viste sig at være mere modtagelige end mandlige patienter med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og vægttab.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger i tabel 1 og tabel 2 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjældent ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne i tabel 1 er rapporteret hos patienter med Alzheimers demens, som har fået rivastigmin.

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring Meget almindelig Almindelig Ikke kendt	Anoreksi Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Meget sjælden Ikke kendt	Mareridt Agitation Konfusion Angst Søvnløshed Depression Hallucinationer Aggression, rastløshed
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Svimmelhed Hovedpine Døsighed Tremor Besvimelsesanfald Krampeanfald Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom) Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Angina pectoris Kardielle arytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi) Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Sjælden Meget sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Mavesår og sår på tolvfingertarmen Gastrointestinal blødning Pankreatitis Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med øsofagusruptur (se pkt 4.4).
Lever og galdeveje Ikke almindelig Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstest Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Sjælden Ikke kendt	Hyperhidrose Udslæt Kløe, allergisk dermatitis (dissemineret)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Træthed og asteni Generel utilpashed Fald ved uheld
Undersøgelser Almindelig	Vægttab

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom, som er blevet behandlet med rivastigmin kapsler.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring Almindelig Almindelig	Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke kendt	Søvnløshed Angst Rastløshed Visuelle hallucinationer Depression Aggression
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Tremor Svimmelhed Somnolens Hovedpine Parkinsons sygdom (forværring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tandhjulsrigiditet Dystoni Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Bradykardi Atrieflimren Atrioventrikulært blok Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Hypotension
Mave-tarmkanalen Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Øget spytsekretion
Lever og galdeveje Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Ikke kendt	Hyperhidrose Allergisk dermatitis (dissemineret)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Fald
Almindelig	Træthed og asteni
Almindelig	Gangforstyrrelse
Almindelig	Parkinsonlignende gang

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers studie, der blev udført med rivastigmin hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom med prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer.

Tabel 3

Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totalt antal patienter i studiet	362 (100)	179 (100)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spytsekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevægelsesforstyrrelser	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnorm måde at gå på	5 (1,4)	0
Muskelstivhed	1 (0,3)	0
Balanceforstyrrelser	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stivhed	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer efter overdoseringen.

Der er rapporteret kolinerg toksicitet med muskarine symptomer, som er observeret ved moderate forgiftninger, såsom miosis, ansigtsrødme, fordøjelsesproblemer inklusive abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diarre, bradykardi, bronkospasme og øget bronkial sekretion, hyperhidrose, ufrivillig vandladning og/eller afføring, tåreflåd, hypotension og øget spytsekretion.

I alvorligere tilfælde kan der udvikles nikotinerge virkninger såsom muskelsvaghed, fascikulationer, krampeanfald og respirationsstop med mulig dødelig udgang.

Derudover har der efter markedsføringen været tilfælde af svimmelhed, tremor, hovedpine, døsighed, konfusion, hypertension, hallucinationer og utilpashed.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og en acetylkolinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering ikke at indgive yderligere dosis af rivastigmin i de efterfølgende 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

Ved massiv overdosering kan atropin anvendes. En initial dosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængigt af klinisk respons. Anvendelse af scopolamin som antidot kan ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehæmmer af carbamattypen, som menes at lette kolinerg neurotransmission ved at nedsætte nedbrydningen af acetylkolin, som er frigjort af funktionelt intakte kolinerge neuroner. Følgelig har rivastigmin muligvis en forbedrende effekt på kolinergmedierede kognitive udfald af demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en peroral dosis på 3 mg aktiviteten af acetylkolinesterase (AChE) i CSF med ca. 40% inden for den første 1,5 time efter indgift. Enzymets aktivitet er tilbage på baseline-niveau ca. 9 timer efter, at den maksimale hæmmende effekt er opnået. Hos patienter med Alzheimers sygdom var rivastigmins hæmning af AChE i CSF afhængig af dosis op til 6 mg, der blev indgivet to gange daglig, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylcholinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin er blevet påvist ved brug af tre uafhængige og domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev vurderet med periodiske intervaller gennem 6 måneders behandlingsperioder. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (*Progressive Deterioration Scale*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender, og så videre).

Patienterne i studiet havde en MMSE (Mini-Mental State Examination) score på 10–24.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible dosisstudier ud af tre pivotale 26-ugers multicenterstudier hos patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, er vist i Tabel 4 nedenfor. Klinisk relevant forbedring var i disse studier på forhånd defineret som en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, forbedring af CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10% af PDS.

Ydermere er en post-hoc definition af respons vist i samme tabel. Den sekundære definition af respons krævede en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog og, ingen forværring af CIBIC-Plus og ingen forværring af PDS. Den gennemsnitlige aktuelle dagsdosis for responderende i 6–12 mg gruppen, der svarede til denne definition, var 9,3 mg. Det er vigtigt at bemærke, at de benyttede skalaer til sådanne målinger varierer, og at direkte sammenligninger af resultater for forskellige terapeutiske stoffer ikke er valide.

Tabel 4

Måling af respons	Patienter med klinisk signifikant respons (%)			
	Intention to Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog og: mindst 4-pointsforbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: mindst 10% forbedring	26***	17	30***	18
Mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog og med ingen forværring af CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Kliniske studier af demens, associeret med Parkinsons sygdom

Effekten af rivastigmin ved demens, associeret med Parkinsons sygdom, er demonstreret i et 24-ugers multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret hovedstudie og dets 24-ugers open-label forlængelsesfase. Patienter, der var involveret i dette studie, havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10–24. Effekten blev fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Demens associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC rivastigmin	ADCS-CGIC placebo
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline ± SD Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	(n=329) 23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	(n=161) 24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	(n=329) n/a 3,8 ± 1,4	(n=165) n/a 4,3 ± 1,5
		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
ITT - IOCF population Gennemsnitlig baseline ± SD Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD Justeret behandlingsforskel	(n=287) 24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	(n=289) n/a 3,7 ± 1,4	(n=158) n/a 4,3 ± 1,5

p-værdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹	n/a <0,001 ²
------------------------	--	----------------------------

¹ ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en co-variat. En positiv ændring indikerer forbedring.

² Middeldata vist for anvendelighed, kategorisk analyse, der blev udført ved brug af van Elteren-test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: last Observation Carried Forward.

Selvom behandlingseffekten blev demonstreret i den samlede studiepopulation, indikerede data, at en større behandlingseffekt i forhold til placebo blev set i subgruppen af patienter med moderat demens, associeret med Parkinsons sygdom. Tilsvarende blev der observeret en større behandlingseffekt hos patienter med visuelle hallucinationer (se tabel 6).

Tabel 6

Demens, associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo
	Patienter med visuelle Hallucinationer		Patienter uden visuelle hallucinationer	
ITT + RDO population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gennemsnitlig baseline ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Justeret behandlingsforskel	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-værdi versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Patienter med let demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gennemsnitlig baseline ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gennemsnitsændring ved 24 uger ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Justeret behandlingsforskel	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-værdi versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som kovariat. En positiv ændring indikerer forbedring.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rivastigmin i alle undergrupper af den pædiatriske population med behandling af Alzheimers demens og demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivastigmin absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås på ca. 1 time. Som følge af rivastigmis reaktion med sit målenzym er stigningen i biotilgængelighed ca. 1,5 gange højere end forventet fra øgningen af dosis. Absolut biotilgængelighed efter en 3 mg dosis er ca.

36%±13%. Administration af rivastigmin sammen med føde forsinket optagelsen (t_{max}) med 90 min, sænker C_{max} og øger AUC med ca. 30%.

Fordeling

Proteinbinding af rivastigmin er ca. 40%. Det krydser let blodhjernebarrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til den decarbamylerede metabolit. Denne metabolit viser *in vitro* minimal hæmning af acetylkolinesterase (<10%).

Resultater fra *in vitro* studier giver ikke anledning til forventning om farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, som metaboliseres af følgende CYP-isoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Resultater fra dyrestudier viser, at CYP-isoenzymer kun i ringe grad er involveret i rivastigmin-metabolisering. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 l/t efter en 0,2 mg intravenøs dosis og faldt til 70 l/t efter en 2,7 mg intravenøs dosis.

Elimination

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af ^{14}C -rivastigmin var renal udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den indgivne dosis udskilles med fæces. Der er ikke nogen akkumulering af rivastigmin eller decarbamyleret metabolit hos patienter med Alzheimers sygdom.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at nicotin øger den orale clearance af rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sygdom (n=75 rygere og 549 ikke-rygere), der får rivastigmin-kapsler i en dosis på op til 12 mg/dag.

Særlige populationer

Ældre

Selv om biotilgængeligheden for rivastigmin er højere hos ældre end hos yngre raske frivillige forsøgspersoner, viste studier af Alzheimerpatienter i alderen mellem 50 og 92 år ingen ændring i biotilgængelighed med alderen.

Nedsat leverfunktion

C_{max} for rivastigmin var cirka 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

C_{max} og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer; der var dog ingen ændringer af C_{max} og AUC for rivastigmin hos personer med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kroniske toksicitetsstudier af rotter, mus og hunde viste kun effekter, der var forbundet med en unormal høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organtoksicitet. Der blev ikke fundet nogen human sikkerhedsmargin i dyreforsøgene på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-tests, på nær i en kromosomal Abberation Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 104 gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke genotoksisk potentiale.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet i studier med mus og rotter ved den maksimalt tolererede dosis, selvom optagelsen af rivastigmin og dets metabolitter var lavere end den humane optagelse. Når mængde og koncentration af rivastigmin og dets metabolitter blev sat i relation til arealet af legemsoverfladen var det omtrent ækvivalent til den maksimalt anbefalede humane daglige dosis på 12 mg; ved sammenligning med maksimal human dosis blev der dog opnået en seksdobling af dosis hos dyr.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælk hos dyr. Studier med drægtige rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation for et teratogent potentiale. Rottestudier med oral indgift af rivastigmin viste ingen negative virkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos hanner og hunner for hverken forældrene eller deres afkom.

Rivastigmin viste potentiale for let øjen/mucosal irritation i et studie med kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Kapselskal

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Gelatine

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Gelatine

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Gelatine

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Gelatine

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning i æske (PVC/PVDC/Al-folie) med: 14 (kun for 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eller 112 hårde kapsler i en æske.

HDPE-beholder: 200 eller 250 hårde kapsler i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelse er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

14 hårde kapsler: EU/1/09/525/001
28 hårde kapsler: EU/1/09/525/002
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/003
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/004
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/005
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/006
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/047
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

28 hårde kapsler: EU/1/09/525/008
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/009
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/010
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/011
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/012
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/048
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

28 hårde kapsler: EU/1/09/525/014
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/015
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/016
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/017
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/018
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/049
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/019

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

28 hårde kapsler: EU/1/09/525/020
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/021
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/022

60 hårde kapsler: EU/1/09/525/023
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/024
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/050
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/025

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. maj 2009
Dato for seneste fornyelse: 16. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter
Nimvastid 3 mg smeltetabletter
Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter
Nimvastid 6 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 5,25 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 10,5 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 15,75 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 21 µg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet.

Tabletterne er runde og hvide.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af let til moderat svær Alzheimers demens.

Symptomatisk behandling af let til moderat svær demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af Alzheimers demens eller demens, associeret med Parkinsons sygdom.

Diagnosen bør stilles i henhold til de gældende retningslinjer. Rivastigminterapi bør kun påbegyndes, hvis der er en plejegivende person, som løbende vil holde øje med indtagelsen af lægemidlet hos patienten.

Dosering

Rivastigmin skal indtages to gange dagligt sammen med henholdsvis morgen- og aftensmåltid.

Nimvastid smeltetablet skal lægges i munden, hvor den hurtigt opløses af spyt, så den nemt kan synkes. Det er svært at fjerne den intakte smeltetablet fra munden. Da smeltetabletten er skrøbelig, bør den tages, umiddelbart efter den er taget ud af blisteret.

Rivastigmin smeltetablet er bioækvivalent til rivastigmin-kapsler med en lignende absorptionshastighed og -udbredelse. Der gælder samme dosering og administrationsfrekvens som for rivastigmin kapsler. Rivastigmin smeltetabletter kan anvendes som alternativ til rivastigmin kapsler.

Initialdosis

1,5 mg to gange dagligt.

Dosistitrering

Startdosis er 1,5 mg to gange dagligt. Hvis denne dosis tåles godt efter mindst to ugers behandling, kan dosis øges til 3 mg to gange dagligt. Efterfølgende øgninger til 4,5 mg og dernæst 6 mg to gange dagligt skal også være baseret på god tolerabilitet af den aktuelle dosis og kan overvejes efter mindst to ugers behandling på det pågældende dosisniveau.

Hvis der observeres bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, appetitløshed), vægttab eller forværring af ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom, i løbet af behandlingen, vil disse muligvis kunne undgås ved udeladelse af en eller flere doser. Hvis bivirkningerne varer ved, bør den daglige dosis midlertidigt nedsættes til det niveau, som tidligere tåles godt, eller behandlingen kan seponeres.

Vedligeholdelsesdosis

Den effektive dosis er 3 til 6 mg to gange dagligt; for at opnå maksimal terapeutisk fordel skal patienterne holdes på den højeste dosis, som de tåler godt. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 6 mg to gange dagligt.

Der kan foregå vedligeholdelsesbehandling så længe, der er terapeutiske fordele for patienten. Derfor bør den kliniske effekt af rivastigmin revurderes løbende, specielt hos patienter, der behandles med doser mindre end 3 mg to gange dagligt. Hvis der ikke er en positiv ændring i patientens tilbagefaldsrate af demenssymptomer efter 3 måneders vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen afbrydes. Behandlingsophør bør også overvejes, når der ikke længere eksisterer nogen tegn på terapeutisk effekt.

Individuelt respons på rivastigmin kan ikke forudsiges. Dog blev der set en bedre effekt hos Parkinsons patienter med moderat demens. Tilsvarende blev der observeret en større effekt hos Parkinsons patienter med visuelle hallucinationer (se pkt. 5.1).

Behandlingens effekt er ikke blevet undersøgt i placebo-kontrollerede undersøgelser ud over 6 måneder.

Genoptagelse af terapi

Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig. Dosistitreringen skal udføres som tidligere beskrevet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af øget biotilgængelighed hos disse patienter bør anbefalingerne vedrørende titrering i henhold

til individuel tolerance dog følges nøje, da patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere dosisafhængige bivirkninger. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Nimvastid smeltetabletter kan dog bruges hos denne patientpopulation under forudsætning af nøje monitorering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ikke relevant at anvende Nimvastid hos den pædiatriske population til indikationen Alzheimers demens.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre carbamatderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplaster (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger øges generelt ved højere doser. Hvis behandlingen afbrydes i mere end tre dage, skal behandlingen genoptages med 1,5 mg 2 gange daglig for at mindske risikoen for bivirkninger (f.eks. opkastning).

Hudreaktioner på applikationsstedet kan forekomme med rivastigminplaster og er ofte lette eller moderate i intensitet. Disse reaktioner er ikke i sig selv et tegn på overfølsomhed. Brug af rivastigminplaster kan imidlertid medføre allergisk kontaktdermatitis.

Allergisk kontaktdermatitis skal mistænkes, hvis reaktioner på applikationsstedet spredte sig uden for selve plasteret, hvis der er tegn på en kraftigere lokal reaktion (f.eks. tiltagende erytem, ødem, papler, vesikler), og hvis symptomerne ikke forbedres betydeligt inden for 48 timer efter fjernelse af plasteret. I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter, der får reaktioner på applikationsstedet, der tyder på allergisk kontaktdermatitis af rivastigminplasteret, og som fortsat har behov for rivastigminbehandling, bør kun skiftes over til oral rivastigmin efter en negativ allergitest og under tæt supervision. Det er muligt, at nogle patienter, der er sensibiliseret over for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplasteret, ikke vil være i stand til at tage nogen form for rivastigmin.

Der har været sjældne post-marketing-indberetninger om patienter, der har fået allergisk dermatitis (dissemineret) efter administration af rivastigmin uanset administrationsvej (oral, transdermal). I disse tilfælde bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.3).

Patienter og omsorgsgivende personer skal instrueres i dette.

Dosistitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertension og hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens og forværring af ekstrapyramidale symptomer, specielt tremor hos patienter med demens, der er associeret med Parkinsons sygdom) er observeret kort efter dosisøgning. Nævnte bivirkninger responderer muligvis på dosisreduktion. I andre tilfælde er rivastigmin blevet seponeret (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og diarré er dosisrelaterede og kan specielt forekomme, når behandlingen påbegyndes, og/eller når dosis øges (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger forekommer hyppigere hos kvinder. Patienter, som viser tegn eller symptomer på dehydrering som følge af langvarig opkastning eller diarré, kan behandles med intravenøs væske og dosisnedsættelse eller seponering, hvis tilstanden erkendes hurtigt og behandles omgående. Dehydrering kan få alvorlige følger.

Patienter med Alzheimers sygdom kan tabe sig. Kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin, har

været sat i forbindelse med vægttab hos disse patienter. Patienters vægt bør monitoreres gennem behandlingen.

I tilfælde af alvorlig opkastning, der er associeret med rivastigminbehandling, skal der foretages passende dosisjustering som anbefalet i pkt. 4.2. Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med esophagusruptur (se pkt. 4.8). Sådanne hændelser synes at forekomme særligt efter dosisstigninger eller høje doser af rivastigmin.

Der kan opstå elektrokardiogram QT-forlængelse hos patienter behandlet med visse kolinesterasehæmmere, inklusive rivastigmin. Rivastigmin kan medføre bradykardi, som udgør en risikofaktor i forekomsten af torsade de pointes, primært hos patienter med risikofaktorer. Forsigtighed tilrådes hos patienter med allerede eksisterende QT-forlængelse eller hvis det er forekommet i familien. Forsigtighed tilrådes også hos patienter med højere risiko for at udvikle torsade de pointes, for eksempel hos patienter med ubehandlet hjertesvigt, nylig hjerteinfarkt, bradyarytmier, prædisponering for hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi eller samtidig anvendelse af lægemidler, som er kendt for at inducere QT-forlængelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rivastigmin til patienter med syg sinus syndrom eller overledningsforstyrrelser (sino-atrialt blok, atrio-ventrikulært blok) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan medføre øget mavesyresekretion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen eller patienter, som er prædisponeret for sådanne sygdomme.

Kolinesterasehæmmere bør ordineres med forsigtighed til patienter, som tidligere har haft astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Kolinomimetika kan forårsage eller forværre urinvejsobstruktion og krampeanfald. Der tilrådes derfor forsigtighed ved behandling af patienter, der er prædisponerede for sådanne sygdomme.

Brugen af rivastigmin til patienter med svær demens af Alzheimers sygdom eller associeret med Parkinsons sygdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv tilbagegang) er ikke blevet undersøgt, og anvendelse hos disse patientpopulationer kan derfor ikke anbefales.

Som andre kolinomimetika kan rivastigmin forværre eller fremkalde ekstrapyramidale symptomer. Forværring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, gangforstyrrelser) og forøget incidens eller intensitet af tremor er blevet observeret hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.8). Disse hændelser førte til seponering af rivastigmin i nogle tilfælde (f.eks. seponering grundet tremor 1,7% på rivastigmin versus 0% på placebo). Klinisk monitorering er anbefalet for disse bivirkninger.

Specielle populationer

Patienter med klinisk signifikant nedsat nyre- eller leverfunktion kan opleve flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Dosisanbefalingerne vedrørende titrering i henhold til individuel tolerance skal følges nøje. Patienter med stærkt nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Nimvastid kan imidlertid anvendes hos denne patientpopulation, men det er nødvendigt at følge patienterne tæt.

Patienter med legemsvægt under 50 kg kan opleve flere bivirkninger og har større risiko for at måtte afbryde behandlingen på grund af bivirkninger.

Nimvastid indeholder sorbitol (E420)

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter, der indeholder sorbitol (eller fructose) og diætindtag af sorbitol (eller fructose) bør tages i betragtning.

Indeholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug administreret samtidigt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rivastigmin kan, som en kolinesterasehæmmer, muligvis forstærke virkningerne af muskelrelaksantia af succinylkolinotypen under anæstesi. Det anbefales at udvise forsigtighed ved valg af anæstesimiddel. Mulige dosisjusteringer eller midlertidig standsning af behandlingen kan overvejes, hvis det findes nødvendigt.

Som følge af de farmakodynamiske virkninger og mulige additive virkninger bør rivastigmin ikke gives samtidig med andre parasymptomimetika. Rivastigmin kan interferere med antikolinerge lægemidlers aktivitet (f.eks. oxybutynin, tolterodin).

Der er blevet rapporteret additive virkninger, som medfører bradykardi (der kan resultere i synkope), ved brug af forskellige betablokkere (inklusive atenolol) sammen med rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes at være forbundet med den største risiko, men der er også modtaget rapporter fra patienter, som har brugt andre betablokkere. Der skal derfor udvises forsigtighed, når rivastigmin kombineres med betablokkere og andre stoffer, som kan føre til bradykardi (f.eks. klasse III-antiarytmika, calciumantagonister, digitalisglykosider, pilocarpin).

Da bradykardi udgør en risikofaktor i forbindelse med torsades de pointes skal samtidig behandling med rivastigmin og QT-forlængende- eller torsades de pointes-inducerende lægemidler såsom antipsykotika fx visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin) samt benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin intravenøst, halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin og moxifloxacin gives med forsigtighed, og klinisk monitorering (EKG) kan også være påkrævet.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivastigmin og digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier med raske frivillige forsøgspersoner. Den warfarin-inducerede stigning i protrombin-tid påvirkes ikke af indgift af rivastigmin. Der sås ingen negative virkninger på kardial overledning efter samtidig indgift af digoxin og rivastigmin.

Ifølge dets metabolisme forekommer metaboliske interaktioner med andre lægemidler højest sandsynligt ikke, selvom rivastigmin kan hæmme den butylkolinesterase-medierede metabolisme hos andre stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der blev ikke observeret negative virkninger af rivastigmin på fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Rivastigmins virkning på human fertilitet er ukendt.

Graviditet

Rivastigmin og/eller dets metabolitter passerer placenta hos drægtige dyr. Det vides ikke, om dette er tilfældet hos mennesker. Der foreligger ingen kliniske data om eksponering for rivastigmin under graviditet. I peri-/postnatale studier på rotter blev der observeret en forlænget drægtighedsperiode. Rivastigmin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Rivastigmin udskilles i mælk hos dyr. Hvorvidt rivastigmin udskilles i human mælk, vides ikke. Kvinder i behandling med rivastigmin bør derfor ikke amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alzheimers sygdom kan medføre gradvis forringelse af køreegenskaber eller nedsætte evnen til at betjene maskiner. Ydermere kan rivastigmin medføre svimmelhed og døsighed, specielt ved indledning af behandling eller øgning af dosis. Som følge heraf påvirker rivastigmin i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør rivastigminbehandlede

demenspatienters evne til fortsat at køre bil eller betjene indviklede maskiner løbende vurderes af den behandlende læge.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er gastrointestinale, inklusive kvalme (38%) og opkastning (23%), særligt under dosistitrering. Kvindelige patienter i kliniske studier viste sig at være mere modtagelige end mandlige patienter med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og vægttab.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger i tabel 1 og tabel 2 er opstillet i henhold til MedDRA organklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet efter følgende regler: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); meget sjælden ($< 1/10\,000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne i tabel 1 er rapporteret hos patienter med Alzheimers demens, som har fået rivastigmin.

Tabel 1

Infektioner og parasitære sygdomme Meget sjælden	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring Meget almindelig Almindelig Ikke kendt	Anoreksi Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Meget sjælden Ikke kendt	Mareridt Agitation Konfusion Angst Søvnløshed Depression Hallucinationer Aggression, rastløshed
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Svimmelhed Hovedpine Døsighed Tremor Besvimelsesanfald Krampeanfald Ekstrapyramidale symptomer (inklusive forværring af Parkinsons sygdom) Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Angina pectoris Kardielle arytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulært blok, atrieflimren og takykardi) Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Meget sjælden	Hypertension

Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Sjælden Meget sjælden Meget sjælden Ikke kendt	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Mavesår og sår på tolvfingertarmen Gastrointestinal blødning Pankreatitis Nogle tilfælde af alvorlig opkastning blev associeret med øsofagusruptur (se pkt 4.4).
Lever og galdeveje Ikke almindelig Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstest Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Sjælden Ikke kendt	Hyperhidrose Udslæt Kløe, allergisk dermatitis (dissemineret)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Træthed og asteni Generel utilpashed Fald ved uheld
Undersøgelser Almindelig	Vægttab

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter med demens associeret med Parkinsons sygdom, som er blevet behandlet med rivastigmin kapsler.

Tabel 2

Metabolisme og ernæring Almindelig Almindelig	Nedsat appetit Dehydrering
Psykiske forstyrrelser Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke kendt	Søvnløshed Angst Rastløshed Visuelle hallucinationer Depression Aggression
Nervesystemet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Tremor Svimmelhed Somnolens Hovedpine Parkinsons sygdom (forværring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tandhjulsrigiditet Dystoni Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Bradykardi Atrieflimren Atrioventrikulært blok

Ikke kendt	Syg sinus-syndrom
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Hypotension
Mave-tarmkanalen Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Kvalme Opkastning Diarré Abdominale smerter og dyspepsi Øget spytksekretion
Lever og galdeveje Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv Almindelig Ikke kendt	Hyperhidrose Allergisk dermatitis (dissemineret)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Fald Træthed og asteni Gangforstyrrelse Parkinsonlignende gang

Tabel 3 angiver antallet og procentdelen af patienterne fra det specifikke 24-ugers studie, der blev udført med rivastigmin hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom med prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer.

Tabel 3

Prædefinerede bivirkninger, der muligvis kan reflektere en forværring af Parkinsons symptomer hos patienter med demens, associeret med Parkinsons sygdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Totalt antal patienter i studiet	362 (100) 99 (27,3)	179 (100) 28 (15,6)
Totalt antal patienter med prædefinerede bivirkninger		

Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fald	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sygdom (forværring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Øget spyttsekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevægelsesforstyrrelser	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gangforstyrrelser	5 (1,4)	0
Muskelstivhed	1 (0,3)	0
Balanceforstyrrelser	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stivhed	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfælde af tilfældig overdosering har ikke været forbundet med kliniske tegn eller symptomer, og næsten alle de pågældende patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer efter overdoseringen.

Der er rapporteret kolinerg toksicitet med muskarine symptomer, som er observeret ved moderate forgiftninger, såsom miosis, ansigtsrødme, fordøjelsesproblemer inklusive abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diarre, bradykardi, bronkospasme og øget bronkial sekretion, hyperhidrose, ufrivillig vandladning og/eller afføring, tåreflåd, hypotension og øget spyttsekretion.

I alvorligere tilfælde kan der udvikles nikotinerge virkninger såsom muskelsvaghed, fascikulationer, krampeanfald og respirationsstop med mulig dødelig udgang.

Derudover har der efter markedsføringen været tilfælde af svimmelhed, tremor, hovedpine, døsigthed, konfusion, hypertension, hallucinationer og utilpashed.

Behandling

Eftersom rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og en acetylkolinesterasehæmning, som varer ca. 9 timer, anbefales det i tilfælde af asymptomatisk overdosering ikke at indgive yderligere dosis af rivastigmin i de efterfølgende 24 timer. I tilfælde af overdosering, som efterfølges af svær kvalme og opkastning, bør antiemetika overvejes. Symptomatisk behandling for andre bivirkninger bør gives, hvis det skønnes nødvendigt.

Ved massiv overdosering kan atropin anvendes. En initial dosis på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales med efterfølgende doser afhængigt af klinisk respons. Anvendelse af scopolamin som antidot kan ikke anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehæmmer af carbamattypen, som menes at lette kolinerg neurotransmission ved at nedsætte nedbrydningen af acetylkolin, som er frigjort af funktionelt intakte kolinerge neuroner. Følgelig har rivastigmin muligvis en forbedrende effekt på kolinergmedierede kognitive udfald af demens, som er forbundet med Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved at danne et kovalentbundet kompleks, som midlertidigt inaktiverer enzymerne. Hos raske, unge mænd sænker en peroral dosis på 3 mg aktiviteten af acetylkolinesterase (AChE) i CSF med ca. 40% inden for den første 1,5 time efter indgift. Enzymets aktivitet er tilbage på baseline-niveau ca. 9 timer efter, at den maksimale hæmmende effekt er opnået. Hos patienter med Alzheimers sygdom var rivastigmins hæmning af AChE i CSF afhængig af dosis op til 6 mg, der blev indgivet to gange daglig, som var den højeste dosis, som blev testet. Rivastigmins hæmning af butyrylcholinesterase-aktivitet i CSF hos 14 patienter med Alzheimer var sammenlignelig med hæmningen af AChE.

Kliniske undersøgelser af Alzheimers demens

Kliniske studier af Alzheimers demens

Effekten af rivastigmin er blevet påvist ved brug af tre uafhængige og domænespecifikke vurderingsredskaber, som blev vurderet med periodiske intervaller gennem 6 måneders behandlingsperioder. Disse omfatter ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, en præstationsbaseret måling af kognition), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, en omfattende global vurdering af patienten, der dannes af den behandlende læge med input fra den omsorgsgivende person) og PDS (*Progressive Deterioration Scale*, den omsorgsgivende persons vurdering af dagligdagsaktiviteter, som indbefatter personlig hygiejne, fødeindtagelse, påklædning, husføring som indkøb, opretholdelse af evner så som at orientere sig i forhold til omgivelserne og involvere sig i økonomiske anliggender, og så videre).

Patienterne i studiet havde en MMSE (Mini-Mental State Examination) score på 10–24.

Resultaterne for patienter med klinisk relevant respons, der var poollet fra to fleksible dosisstudier ud af tre pivotale 26-ugers multicenterstudier hos patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, er vist i Tabel 4 nedenfor. Klinisk relevant forbedring var i disse studier på forhånd defineret som en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog, forbedring af CIBIC-Plus eller en forbedring på mindst 10% af PDS.

Ydermere er en post-hoc definition af respons vist i samme tabel. Den sekundære definition af respons krævede en mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog og, ingen forværring af CIBIC-Plus og ingen forværring af PDS. Den gennemsnitlige aktuelle dagsdosis for responderende i 6–12 mg gruppen, der svarede til denne definition, var 9,3 mg. Det er vigtigt at bemærke, at de benyttede skalaer til sådanne målinger varierer, og at direkte sammenligninger af resultater for forskellige terapeutiske stoffer ikke er valide.

Tabel 4

Måling af respons	Patienter med klinisk signifikant respons (%)			
	Intention to Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog og: mindst 4-points forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19

PDS: mindst 10% forbedring	26***	17	30***	18
Mindst 4-pointsforbedring af ADAS-Cog og med ingen forværring af CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Kliniske studier af demens, associeret med Parkinsons sygdom

Effekten af rivastigmin ved demens, associeret med Parkinsons sygdom, er demonstreret i et 24-ugers multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret hovedstudie og dets 24-ugers open-label forlængelsesfase. Patienter, der var involveret i dette studie, havde en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) på 10–24. Effekten blev fastslået ved hjælp af to uafhængige skalaer, som blev vurderet ved regelmæssige intervaller i løbet af en 6-måneders behandlingsperiode, som vist i tabel 5 nedenfor: ADAS-Cog, en måling af kognition og den globale måling ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Demens associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC rivastigmin	ADCS-CGIC placebo
ITT + RDO population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	(n=329) 23,8 $\pm$ 10,2 2,1 $\pm$ 8,2	(n=161) 24,3 $\pm$ 10,5 -0,7 $\pm$ 7,5	(n=329) n/a 3,8 $\pm$ 1,4	(n=165) n/a 4,3 $\pm$ 1,5
		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
ITT - IOCF population Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	(n=287) 24,0 $\pm$ 10,3 2,5 $\pm$ 8,4	(n=154) 24,5 $\pm$ 10,6 -0,8 $\pm$ 7,5	(n=289) n/a 3,7 $\pm$ 1,4	(n=158) n/a 4,3 $\pm$ 1,5
		3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²

¹ ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som en co-variater. En positiv ændring indikerer forbedring.

² Middeldata vist for anvendelighed, kategorisk analyse, der blev udført ved brug af van Elteren-test
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; IOCF: last Observation Carried Forward.

Selvom behandlingseffekten blev demonstreret i den samlede studiepopulation, indikerede data, at en større behandlingseffekt i forhold til placebo blev set i subgruppen af patienter med moderat demens, associeret med Parkinsons sygdom. Tilsvarende blev der observeret en større behandlingseffekt hos patienter med visuelle hallucinationer (se tabel 6).

Tabel 6

Demens, associeret med Parkinsons sygdom	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo
	Patienter med visuelle Hallucinationer		Patienter uden visuelle hallucinationer	

ITT + RDO population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Patienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Patienter med let demens (MMSE 18-24)	
ITT + RDO population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gennemsnitlig baseline $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Gennemsnitsændring ved 24 uger $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Justeret behandlingsforskel p-værdi versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ Baseret på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baseline ADAS-Cog som kovariat. En positiv ændring indikerer forbedring.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rivastigmin i alle undergrupper af den pædiatriske population med behandling af Alzheimers demens og demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rivastigmin smeltetablet er bioækvivalent til rivastigmin kapsler, med en lignende absorptionshastighed og –udbredelse. Rivastigmin smeltetabletter kan anvendes som et alternativ til rivastigmin kapsler.

Absorption

Rivastigmin absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås på ca. 1 time. Som følge af rivastigmins reaktion med sit målenzym er stigningen i biotilgængelighed ca. 1,5 gange højere end forventet fra øgningen af dosis. Absolut biotilgængelighed efter en 3 mg dosis er ca. 36% $\pm$ 13%. Administration af rivastigmin sammen med føde forsinker optagelsen (t_{max}) med 90 min, sænker C_{max} og øger AUC med ca. 30%.

Fordeling

Proteinbinding af rivastigmin er ca. 40%. Det krydser let blodhjernebarrieren og har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via Rivastigmin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt (halveringstid i plasma er ca. 1 time), primært via kolinesterasemedieret hydrolyse til den decarbamylerede metabolit. Denne metabolit viser in vitro minimal hæmning af acetylcholinesterase (<10%).

Resultater fra *in vitro* studier giver ikke anledning til forventning om farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, som metaboliseres af følgende CYP-isoenzym: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Resultater fra dyrestudier viser, at CYP-isoenzym kun i ringe grad er involveret i rivastigmin-metabolisering. Rivastigmins totale plasmaclearance var ca. 130 l/t efter en 0,2 mg intravenøs dosis og faldt til 70 l/t efter en 2,7 mg

intravenøs dosis.

Elimination

Der findes ikke uændret rivastigmin i urinen; renal udskillelse af metabolitterne er den væsentligste udskillelsesvej. Efter indgift af ^{14}C -rivastigmin var renal udskillelse hurtig og nærmest fuldstændig (>90%) inden for 24 timer. Under 1% af den indgivne dosis udskilles med fæces. Der er ikke nogen akkumulering af rivastigmin eller decarbamyleret metabolit hos patienter med Alzheimers sygdom.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at nicotin øger den orale clearance af rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sygdom (n=75 rygere og 549 ikke-rygere), der får rivastigmin-kapsler i en dosis på op til 12 mg/dag.

Særlige populationer

Ældre

Selv om biotilgængeligheden for rivastigmin er højere hos ældre end hos yngre raske frivillige forsøgspersoner, viste studier af Alzheimerpatienter i alderen mellem 50 og 92 år ingen ændring i biotilgængelighed med alderen.

Nedsat leverfunktion

$C_{\max}$ for rivastigmin var cirka 60% højere, og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion end hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

$C_{\max}$ og AUC for rivastigmin var mere end dobbelt så høj hos personer med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer; der var dog ingen ændringer af $C_{\max}$ og AUC for rivastigmin hos personer med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kroniske toksicitetsstudier af rotter, mus og hunde viste kun effekter, der var forbundet med en unormal høj farmakologisk aktivitet. Der blev ikke observeret nogen mål-organtoksicitet. Der blev ikke fundet nogen human sikkerhedsmargin i dyreforsøgene på grund af følsomheden af de anvendte dyremodeller.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-tests, på nær i en kromosomal Abberation Test i humane perifere lymfocytter ved en dosis på 104 gange den maksimale kliniske relevante. *In vivo* micronucleus-testen var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke genotoksisk potentiale.

Der var ingen tegn på karcinogenicitet i studier med mus og rotter ved den maksimalt tolererede dosis, selvom optagelsen af rivastigmin og dets metabolitter var lavere end den humane optagelse. Når mængde og koncentration af rivastigmin og dets metabolitter blev sat i relation til arealet af legemsoverfladen var det omtrent ækvivalent til den maksimalt anbefalede humane daglige dosis på 12 mg; ved sammenligning med maksimal human dosis blev der dog opnået en seksdobling af dosis hos dyr.

Rivastigmin passerer placenta og udskilles i mælk hos dyr. Studier med drægtige rotter og kaniner med oral indgift af rivastigmin gav ingen indikation for et teratogent potentiale. Rottestudier med oral indgift af rivastigmin viste ingen negative virkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos hanner og hunner for hverken forældrene eller deres afkom.

Rivastigmin viste potentiale for let øjen/mucosal irritation i et studie med kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Spearmintaroma (pebermynteolie, majs maltodextrin)
Pebermynte aroma (maltodextrin, arabisk gummi, sorbitol (E420), agermynteolie, l-menthol)
Crospovidon
Calciumsilikat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

14 x 1 (kun for 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eller 112 x 1 tabletter i æske med perforeret enkelt-dosis-blisterpakning af OPA/Al/PVC-folie og PET/Al peel-off-folie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

14 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/026
28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/027
30 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/028
56 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/029
60 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/030
112 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/032
30 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/033
56 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/034
60 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/035
112 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/037

30 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/038
56 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/039
60 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/040
112 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

28 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/042
30 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/043
56 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/044
60 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/045
112 x 1 smeltetablet:EU/1/09/525/046

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. maj 2009
Dato for seneste fornyelse: 16. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kraven for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTER OG ÆSKE TIL BEHOLDER – ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.

Blister:

14 hårde kapsler

28 hårde kapsler

30 hårde kapsler

56 hårde kapsler

60 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholder:

200 hårde kapsler

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Synkes hele, må ikke knuses eller åbnes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDTLÆGEMIDEL ELLER AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

14 hårde kapsler: EU/1/09/525/001
28 hårde kapsler: EU/1/09/525/002
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/003
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/004
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/005
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/006
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/047
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nimvastid 1,5 mg (kun på æsken)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

(kun på æsken)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

(kun på æsken)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTER OG ÆSKE TIL BEHOLDER – ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.

Blister:

28 hårde kapsler

30 hårde kapsler

56 hårde kapsler

60 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholder:

200 hårde kapsler

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Synkes hele, må ikke knuses eller åbnes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

28 hårde kapsler: EU/1/09/525/008
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/009
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/010
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/011
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/012
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/048
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/013

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nimvastid 3 mg (kun på æsken)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

(kun på æsken)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

(kun på æsken)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTER OG ÆSKE TIL BEHOLDER – ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.

Blister:

28 hårde kapsler

30 hårde kapsler

56 hårde kapsler

60 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholder:

200 hårde kapsler

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Synkes hele, må ikke knuses eller åbnes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

28 hårde kapsler: EU/1/09/525/014
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/015
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/016
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/017
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/018
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/049
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/019

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nimvastid 4,5 mg (kun på æsken)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

(kun på æsken)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

(kun på æsken)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTER OG ÆSKE TIL BEHOLDER – ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.

Blister:

28 hårde kapsler

30 hårde kapsler

56 hårde kapsler

60 hårde kapsler

112 hårde kapsler

Beholder:

200 hårde kapsler

250 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Synkes hele, må ikke knuses eller åbnes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

28 hårde kapsler: EU/1/09/525/020
30 hårde kapsler: EU/1/09/525/021
56 hårde kapsler: EU/1/09/525/022
60 hårde kapsler: EU/1/09/525/023
112 hårde kapsler: EU/1/09/525/024
200 hårde kapsler: EU/1/09/525/050
250 hårde kapsler: EU/1/09/525/025

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nimvastid 6 mg (kun på æsken)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

(kun på æsken)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

(kun på æsken)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sorbitol (E420).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablet.

14 x 1 smeltetablet

28 x 1 smeltetablet

30 x 1 smeltetablet

56 x 1 smeltetablet

60 x 1 smeltetablet

112 x 1 smeltetablet

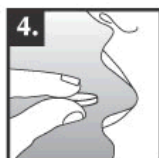
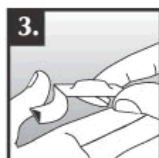
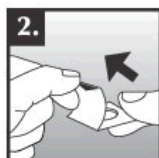
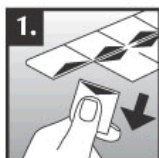
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Håndtér ikke tabletterne med våde hænder, da tabletterne kan opløses.

1. Hold blisterstrippen i hjørnerne og riv forsigtigt en blisterlomme af strippen langs med perforeringen.
2. Tag fat i hjørnet af folien og træk folien helt af.
3. Vip tabletten ud i hånden.
4. Læg tabletten på tungen, så snart du har taget den ud af pakningen.



Opløs tabletten i munden og synk den med eller uden vand.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

14 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/026

28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/027

30 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/028

56 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/029

60 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/030

112 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/031

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Nimvastid 1,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Riv af her.
2. Træk her.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 3 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sorbitol (E420).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD(PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablet.

28 x 1 smeltetablet

30 x 1 smeltetablet

56 x 1 smeltetablet

60 x 1 smeltetablet

112 x 1 smeltetablet

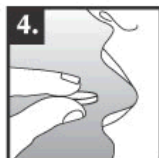
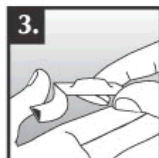
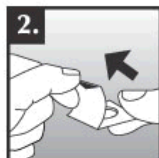
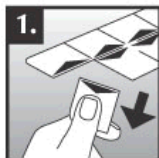
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Håndtér ikke tabletterne med våde hænder, da tabletterne kan opløses.

1. Hold blisterstrippen i hjørnerne og riv forsigtigt en blisterlomme af strippen langs med perforeringen.
2. Tag fat i hjørnet af folien og træk folien helt af.
3. Vip tabletten ud i hånden.
4. Læg tabletten på tungen, så snart du har taget den ud af pakningen.



Opløs tabletten i munden og synk den med eller uden vand.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/032
30 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/033
56 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/034
60 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/035
112 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/036

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nimvastid 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Riv af her.

2. Træk her.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 4,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sorbitol (E420).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD(PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablet.

28 x 1 smeltetablet

30 x 1 smeltetablet

56 x 1 smeltetablet

60 x 1 smeltetablet

112 x 1 smeltetablet

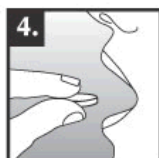
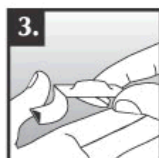
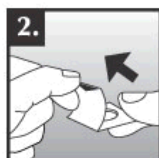
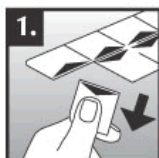
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Håndtér ikke tabletterne med våde hænder, da tabletterne kan opløses.

1. Hold blisterstrippen i hjørnerne og riv forsigtigt en blisterlomme af strippen langs med perforeringen.
2. Tag fat i hjørnet af folien og træk folien helt af.
3. Vip tabletten ud i hånden.
4. Læg tabletten på tungen, så snart du har taget den ud af pakningen.



Opløs tabletten i munden og synk den med eller uden vand.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/037

30 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/038

56 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/039

60 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/040

112 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/041

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Nimvastid 4,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Riv af her.
2. Træk her.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 6 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sorbitol (E420).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablet

28 x 1 smeltetablet

30 x 1 smeltetablet

56 x 1 smeltetablet

60 x 1 smeltetablet

112 x 1 smeltetablet

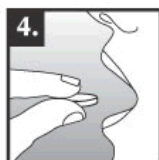
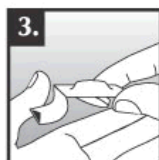
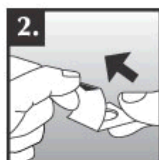
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Håndtér ikke tabletterne med våde hænder, da tabletterne kan opløses.

1. Hold blisterstrippen i hjørnerne og riv forsigtigt en blisterlomme af strippen langs med perforeringen.
2. Tag fat i hjørnet af folien og træk folien helt af.
3. Vip tabletten ud i hånden.
4. Læg tabletten på tungen, så snart du har taget den ud af pakningen.



Opløs tabletten i munden og synk den med eller uden vand.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

28 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/042
30 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/043
56 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/044
60 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/045
112 x 1 smeltetablet: EU/1/09/525/046

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nimvastid 6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTER
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Riv af her.
2. Træk her.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler

Nimvastid 3 mg hårde kapsler

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler

Nimvastid 6 mg hårde kapsler

rivastigmin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nimvastid
3. Sådan skal du tage Nimvastid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Nimvastid er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens som følge af Parkinsons sygdom, dør visse nerveceller i hjernen, hvilket resulterer i lave niveauer af neurotransmitteren acetylcholin (et stof, som bruges af nervecellerne til at kommunikere med hinanden). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer kan Nimvastid medvirke til, at acetylcholin-indholdet øges i hjernen, hvilket hjælper med at reducere symptomerne på Alzheimers sygdom og demens forbundet med Parkinsons sygdom.

Nimvastid anvendes til behandling af voksne patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, en fremadskridende hjernesygdom, der gradvis påvirker hukommelse, åndsevner og adfærd. Kapsler og smeltetabletter kan også anvendes til behandling af demens hos voksne patienter med Parkinsons sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nimvastid

Tag ikke Nimvastid

- hvis du er allergisk over for rivastigmin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nimvastid (angivet i punkt 6).
- hvis du får en hudreaktion, som spreder sig uden for selve plasteret, hvis der er en kraftigere lokal reaktion (som fx blærer, tiltagende hudirritation, hævelse), og hvis det ikke bliver bedre inden for 48 timer efter, at plasteret er fjernet.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke tage Nimvastid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Nimvastid:

- hvis du har eller har haft en tilstand i hjertet som fx uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QT-forlængelse, eller hvis QT-forlængelse er forekommet i din familie, torsades de pointes, eller hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du har eller har haft nedsat nyrefunktion.
- hvis du har eller har haft nedsat leverfunktion.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er meget lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Nimvastid i mere end tre dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

Børn og unge

Der er ingen relevante indikationer for brug af Nimvastid til behandling af Alzheimers sygdom hos børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Nimvastid

Fortæl altid lægen eller på apotekpersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Du må ikke tage Nimvastid samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der ligner Nimvastids. Nimvastid kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Nimvastid bør ikke gives sammen med metoclopramid (et lægemiddel som bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Samtidig brug af de to lægemidler kan give problemer såsom stive lemmer og rysten på hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Nimvastid, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Nimvastid kan forstærke virkningen af visse muskelafslappende midler under bedøvelse.

Vær forsigtig, hvis du tager Nimvastid sammen med betablokkere (lægemidler som atenolol, som bruges til behandling af hypertension, hjertekrampe (angina pectoris) og andre hjertesygdomme). Brug af de to lægemidler sammen kan give problemer som langsommere hjerterslag (bradykardi), hvilket kan føre til besvimelse eller bevistløshed.

Vær forsigtig, hvis du tager Nimvastid sammen med anden medicin, som kan påvirke din hjerterytme eller dine elektriske impulser i hjertet (QT-forlængelse).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at bruge Nimvastid vurderes i forhold til mulige bivirkninger på fosteret. Nimvastid må ikke tages under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Nimvastid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Nimvastid kan give svimmelhed og døsighed, specielt i starten af behandlingen, eller når dosis øges. Hvis du føler dig svimmel eller træt, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

3. Sådan skal du tage Nimvastid

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet.

Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Nimvastid du skal tage.

- Behandlingen starter normalt med en lav dosis.
- Din læge vil gradvist øge din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den højeste dosis, som bør tages, er 6 mg to gange daglig.

Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Nimvastid i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du tager den næste dosis.

Brug af denne medicin

- Fortæl dit plejepersonale, at du er i behandling med Nimvastid.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Tag Nimvastid to gange om dagen (morgen og aften) sammen med mad.
- Synk kapslerne hele sammen med væske.
- Kapslerne må hverken åbnes eller knuses.

Hvis du har taget for meget Nimvastid

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Nimvastid, end du har fået besked på, skal du sige det til din læge. Du kan have brug for lægehjælp. Nogle personer, som er kommet til at tage for meget Nimvastid, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

Hvis du har glemt at tage Nimvastid

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Nimvastid, skal du blot vente og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed
- Appetitløshed
- Maveproblemer, såsom kvalme eller opkastning, diarré

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfornemmelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Nedsat appetit
- Mareridt
- Søvnighed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Depression
- Søvnbesvær
- Besvimelsesanfald eller fald ved et uheld
- Ændringer i leverfunktionen

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter)

- Brystsmerter
- Udslæt, kløe
- Krampeanfald
- Mavesår eller sår på tarmen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 patienter)

- Forhøjet blodtryk
- Urinvejsinfektion
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Hurtig eller langsom hjerterytme (puls)
- Blødning i tarmen – blod i afføringen eller ved opkastning
- Betændelse i bugspytkirtelen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Voldsom opkastning, der kan medføre hul (ruptur) i spiserøret
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Leversygdomme (gulfarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed og appetitløshed)
- Aggressiv adfærd, rastløshed
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Pisa-syndrom (en tilstand med ufrivillige muskelsammentrækninger og unormal holdning, hvor kroppen og hovedet hælder til den ene side)

Patienter med demens og Parkinsons sygdom

Disse patienter får visse bivirkninger oftere. De får også visse andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Rysten
- Tilfældige fald

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Rastløshed
- Langsom og hurtig hjerterytme (puls)
- Søvnbesvær
- For meget sput, dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerede bevægelser
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed, bevægelsesbesvær og muskelsvaghed
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Depression
- Forhøjet blodtryk

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser
- Lavt blodtryk

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Pisa-syndrom (en tilstand med ufrivillige muskelsammentrækninger og unormal holdning, hvor kroppen og hovedet hælder til den ene side)
- Udslæt

Andre bivirkninger, der er set med rivastigmin depotplaster, og som kan forekomme ved brug af hårde kapsler:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Feber
- Svær forvirring
- Urininkontinens (manglende evne til at holde på urinen)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Allergisk reaktion der, hvor plastret har siddet, som fx blærer eller betændelse i huden
- Kontakt din læge, hvis sådanne symptomer opstår, da du muligvis har brug for lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nimvastid indeholder

- Aktivt stof: Rivastigminhydrogentartrat.
Hver hård kapsel indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eller 6 mg rivastigmin.
- Øvrige indholdsstoffer: Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler: Mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat i kapselindhold og titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og gelatine i kapselskallen.
- Øvrige indholdsstoffer: Nimvastid 3 mg, 4,5 mg og 6 mg: Mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat i kapselindhold og titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) og gelatine i kapselskallen.

Udseende og pakningsstørrelser

Nimvastid 1,5 mg hårde kapsler, som indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver, har en gul overdel og gul underdel.

Nimvastid 3 mg hårde kapsler, som indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver, har en orange overdel og orange underdel.

Nimvastid 4,5 mg hårde kapsler, som indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver, har en rødbrun overdel og rødbrun underdel.

Nimvastid 6 mg hårde kapsler, som indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver, har en rødbrun overdel og orange underdel.

Blisterpakning (PVC/PVDC/Al-folie): Æske med 14 (kun for 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eller 112 hårde kapsler i en æske.

HDPE-beholder: Æske med 200 eller 250 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Hvis du vil ønsker yderligere oplysninger om Nimvastid, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere oplysninger om Nimvastid på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.emea.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

rivastigmin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nimvastid
3. Sådan skal du tage Nimvastid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Nimvastid er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en medicingruppe, der kaldes kolinesterasehæmmere. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens som følge af Parkinsons sygdom, dør visse nerveceller i hjernen, hvilket resulterer i lave niveauer af neurotransmitteren acetylcholin (et stof, som bruges af nervecellerne til at kommunikere med hinanden). Rivastigmin virker ved at blokere de enzymer, der nedbryder acetylcholin: acetylcholinesterase og butyrylcholinesterase. Ved at blokere disse enzymer kan Nimvastid medvirke til, at acetylcholin-indholdet øges i hjernen, hvilket hjælper med at reducere symptomerne på Alzheimers sygdom og demens forbundet med Parkinsons sygdom.

Nimvastid anvendes til behandling af voksne patienter med mild til moderat svær Alzheimers demens, en fremadskridende hjernesygdom, der gradvis påvirker hukommelse, åndsevner og adfærd. Kapsler og smeltetabletter kan også anvendes til behandling af demens hos voksne patienter med Parkinsons sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nimvastid

Tag ikke Nimvastid

- hvis du er allergisk over for rivastigmin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nimvastid (angivet i punkt 6).
- hvis du får en hudreaktion, som spreder sig uden for selve plasteret, hvis der er en kraftigere lokal reaktion (som fx blærer, tiltagende hudirritation, hævelse), og hvis det ikke bliver bedre inden for 48 timer efter, at plasteret er fjernet.

Hvis dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge og ikke tage Nimvastid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Nimvastid:

- hvis du har eller har haft en tilstand i hjertet som fx uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls), QT-forlængelse, eller hvis QT-forlængelse er forekommet i din familie, torsades de pointes, eller hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet.
- hvis du har eller har haft mavesår.
- hvis du har eller har haft vandladningsbesvær.
- hvis du har eller har haft krampeanfald.
- hvis du har eller har haft astma eller en svær luftvejssygdom.
- hvis du har eller har haft nedsat nyrefunktion.
- hvis du har eller har haft nedsat leverfunktion.
- hvis du ryster meget.
- hvis din kropsvægt er meget lav.
- hvis du har gener fra mave-tarmkanalen, såsom kvalme, opkastning og diarré. Du kan blive dehydreret (få væskemangel), hvis du kaster op eller har diarré i længere tid.

Hvis en eller flere af disse symptomer gælder for dig, kan det være nødvendigt, at din læge følger dig tæt, så længe du tager denne medicin.

Hvis du ikke har taget Nimvastid i mere end tre dage, må du ikke tage den næste dosis, før du har talt med din læge.

Børn og unge

Der er ingen relevante indikationer for brug af Nimvastid til behandling af Alzheimers sygdom hos børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Nimvastid

Fortæl altid lægen eller på apotekpersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Du må ikke tage Nimvastid samtidig med andre lægemidler, der har en virkning, der ligner Nimvastids. Nimvastid kan påvirke antikolinerg medicin (medicin, der bruges mod mavekramper og Parkinsons sygdom eller til at forebygge transportsyge).

Nimvastid bør ikke gives sammen med metoclopramid (et lægemiddel som bruges til at lindre eller forebygge kvalme og opkastning). Samtidig brug af de to lægemidler kan give problemer såsom stive lemmer og rysten på hænderne.

Hvis du skal opereres, mens du er i behandling med Nimvastid, skal du fortælle det til din læge, inden du får nogen form for bedøvende medicin, da Nimvastid kan forstærke virkningen af visse muskelafslappende midler under bedøvelse.

Vær forsigtig, hvis du tager Nimvastid sammen med betablokkere (lægemidler som atenolol, som bruges til behandling af hypertension, hjertekrampe (angina pectoris) og andre hjertesygdomme). Brug af de to lægemidler sammen kan give problemer som langsommere hjerterslag (bradykardi), hvilket kan føre til besvimelse eller bevistløshed.

Vær forsigtig, hvis du tager Nimvastid sammen med anden medicin, som kan påvirke din hjerterytme eller dine elektriske impulser i hjertet (QT-forlængelse).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, skal fordelene ved at bruge Nimvastid vurderes i forhold til mulige bivirkninger på fosteret. Nimvastid må ikke tages under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Nimvastid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om du kan køre bil eller betjene maskiner i forbindelse med din sygdom. Nimvastid kan give svimmelhed og døsighed, specielt i starten af behandlingen, eller når dosis øges. . Hvis du føler dig svimmel eller træt, skal du lade være med at køre bil, betjene maskiner eller gøre andet, som kræver opmærksomhed.

Nimvastid indeholder sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 0,00525 mg sorbitol i hver 1,5 mg smeltetablet.

Nimvastid 3 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 0,0105 mg sorbitol i hver 3 mg smeltetablet.

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 0,01575 mg sorbitol i hver 4,5 mg smeltetablet.

Nimvastid 6 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 0,021 mg sorbitol i hver 6 mg smeltetablet.

3. Sådan skal du tage Nimvastid

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet.

Start af behandling

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis Nimvastid du skal tage.

- Behandlingen starter normalt med en lav dosis.
- Din læge vil gradvist øge din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den højeste dosis, som bør tages, er 6 mg to gange daglig.

Din læge vil løbende vurdere, om medicinen har den ønskede effekt. Din læge vil også holde øje med din vægt, så længe du tager denne medicin.

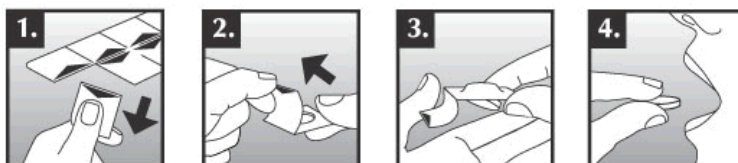
Hvis du ikke har taget Nimvastid i mere end tre dage, skal du tale med din læge, før du tager den næste dosis.

Brug af denne medicin

- Fortæl dit plejepersonale, at du er i behandling med Nimvastid.
- Du skal tage medicinen hver dag for at få gavn af den.
- Du skal tage Nimvastid to gange dagligt, én gang sammen med din morgenmad og én gang sammen med din aftensmad. Din mund bør være tom, inden du tager tabletten.

Nimvastid smeltetabletter er skrøbelige. Tabletten bør ikke trykkes ud gennem folien i blisterpakningen, da den derved blive ødelægge. Håndtér ikke tabletterne med våde hænder, da tabletterne kan opløses. Tag en tablet ud af pakningen på følgende måde:

1. Hold blisterstrippen i hjørnerne og riv forsigtigt en blisterlomme af strippen langs med perforeringen.
2. Tag fat i hjørnet af folien og træk folien helt af.
3. Vip tabletten ud i hånden.
4. Læg tabletten på tungen, så snart du har taget den ud af pakningen.



I løbet af få sekunder opløses tabletten i munden og kan derefter synkes uden vand. Munden bør være tom, inden du lægger tabletten på tungen.

Hvis du har taget for meget Nimvastid

Hvis du ved en fejltagelse er kommet til at tage mere Nimvastid, end du har fået besked på, skal du sige det til din læge. Du kan have brug for lægehjælp. Nogle personer, som er kommet til at tage for meget Nimvastid, har oplevet kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk og hallucinationer. langsom hjerterytme og besvimelsesanfald kan ligeledes forekomme.

Hvis du har glemt at tage Nimvastid

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage en dosis Nimvastid, skal du blot vente og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan oftere få bivirkninger, når du starter med medicinen eller går op til en højere dosis. I de fleste tilfælde vil bivirkningerne gradvist forsvinde, når kroppen vænner sig til medicinen.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed
- Appetitløshed
- Maveproblemer, såsom kvalme eller opkastning, diarré

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Svedtendens
- Hovedpine
- Halsbrand
- Vægttab
- Mavesmerter
- Følelse af uro
- Træthed- eller svaghedsfornemmelse
- Generel utilpashed
- Rysten eller følelse af forvirring
- Nedsat appetit
- Mareridt
- Søvnighed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Depression
- Søvnbesvær
- Besvimelsesanfald eller fald ved et uheld
- Ændringer i leverfunktionen

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter)

- Brystsmerter
- Udslæt, kløe
- Krampeanfald
- Mavesår eller sår på tarmen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 patienter)

- Forhøjet blodtryk
- Urinvejsinfektion
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Hurtig eller langsom hjerterytme (puls)
- Blødning i tarmen – blod i afføringen eller ved opkastning
- Betændelse i bugspytkirtelen – symptomerne omfatter alvorlige smerter øverst i maven, ofte med kvalme eller opkastning
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed og bevægelsesbesvær

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Voldsom opkastning, der kan medføre hul (ruptur) i spiserøret
- Dehydrering (for stort væsketab)
- Leversygdomme (gulfarvet hud, gulfarvning af det hvide i øjnene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme, opkastning, træthed og appetitløshed)
- Aggressiv adfærd, rastløshed
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Pisa-syndrom (en tilstand med ufrivillige muskelsammentrækninger og unormal holdning, hvor kroppen og hovedet hælder til den ene side)

Patienter med demens og Parkinsons sygdom

Disse patienter får visse bivirkninger oftere. De får også visse andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Rysten
- Tilfældige fald

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Angst
- Rastløshed
- Langsom og hurtig hjerterytme (puls)
- Søvnbesvær
- For meget sput, dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerede bevægelser
- Symptomer på Parkinsons sygdom bliver værre, eller der optræder parkinsonlignende symptomer – såsom muskelstivhed, bevægelsesbesvær og muskelsvaghed
- Ser ting, der ikke er der i virkeligheden (hallucinationer)
- Depression
- Forhøjet blodtryk

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Uregelmæssig hjerterytme (puls), dårlig kontrol over bevægelser
- Lavt blodtryk

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Pisa-syndrom (en tilstand med ufrivillige muskelsammentrækninger og unormal holdning, hvor kroppen og hovedet hælder til den ene side)
- Udslæt

Andre bivirkninger, der er set med rivastigmin depotplaster, og som kan forekomme ved brug af smeltetabletter:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Feber
- Svær forvirring

- Urininkontinens (manglende evne til at holde på urinen)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hyperaktivitet (højt aktivitetsniveau, rastløshed)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Allergisk reaktion der, hvor plastret har siddet, som fx blærer eller betændelse i huden
- Kontakt din læge, hvis sådanne symptomer opstår, da du muligvis har brug for lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nimvastid indeholder:

- Aktivt stof: Rivastigminhydrogentartrat.
Hver smeltetablet indeholder rivastigminhydrogentartrat svarende til 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eller 6 mg rivastigmin.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, spearmint-aroma (pebermynteolie, majsmaletodextrin), pebermynte-aroma (maltodextrin, arabisk gummi, sorbitol (E420), agermynteolie, l-menthol), crospovidon, calciumsilikat, magnesiumstearat. Se pkt. 2 "Nimvastid indeholder sorbitol (E420)".

Udseende og pakningsstørrelser

Smeltetabletterne er runde og hvide tabletter.

14 x 1 (kun for 1,5 mg) 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eller 112 x 1 tabletter i æske med perforeret enkelt-dosisblisterpakning af OPA/Al/PVC-folie og PET/Al peel-off-folie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Hvis du vil ønsker yderligere oplysninger om Nimvastid, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere oplysninger om Nimvastid på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.emea.europa.eu/>.