

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 1,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 1,5 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat keltaisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean demencian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementia) tai Parkinsonin tautiin liittyvän demencian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitussuos on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä demencia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid-kapseleita voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatrien potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieviy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään

liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seuranta mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailta kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka

Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsymys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Kaatuminen Väsymys ja heikkous Kävelyhäiriö Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määritellyjä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyisyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammassa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihaskuivumista, lihasten nykimistä, kouristuskohouksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oirenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määrääjain 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioda, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	3,54 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän demencian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al-folio): 14, 28, 30, 56, 60 tai 112 kovaa kapselia rasiassa.
HDPE-purkki: 200 tai 250 kovaa kapselia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 3 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 3 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat oransseja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloituserä on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä erä on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid-kapseleita voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatrien potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieviy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään

liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seuranta mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka

Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsymys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Kaatuminen Väsymys ja heikkous Kävelyhäiriö Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltyjä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyisyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammassa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihaskuivoutta, lihasten nykimistä, kouristuskohotuksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oirenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määrääjain 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		2,88 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		0,007 ²
ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		3,54 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al-folio): 28, 30, 56, 60 tai 112 kovaa kapselia rasiassa.
HDPE-purkki: 200 tai 250 kovaa kapselia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 4,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 4,5 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat ruskehtavan punaisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloituserä on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä sietokyvyn siedon mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid-kapseleita voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatrien potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieviy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään

liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidastuminen, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinyyliin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesiamateriaalia valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitaalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seuranta mukaan lukien ekg- rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryyliin esteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin raportoitud haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailta kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka

Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsymys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Kaatuminen Väsymys ja heikkous Kävelyhäiriö Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määritellyjä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyisyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammissa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihaskuivoutta, lihasten nykimistä, kouristuskohouksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oirenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määrääjain 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	3,54 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän demencian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakaantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertilitettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al-folio): 28, 30, 56, 60 tai 112 kovaa kapselia rasiassa.

HDPE-purkki: 200 tai 250 kovaa kapselia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 6 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 6 mg:aa rivastigmiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe kapselissa, jonka yläosa on ruskehtavan punainen ja alaosa on oranssi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja iltaterian yhteydessä. Kapselit niellään kokonaisina.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloituseros on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä. Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Nimvastid-kapseleita voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatrien potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketushottumaan.

Allergista kosketushottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieviy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon eritystä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään

liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seuranta mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin raportoitu haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka

Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsymys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)
Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Kaatuminen Väsymys ja heikkous Kävelyhäiriö Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltyjä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyisyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahikoilua, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammassa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihaskuivoutta, lihasten nykimistä, kouristuskohouksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määrääjain 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioda, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttisten lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuotos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuuotos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	3,54 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharhoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharhoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-arvo vs lumelääke	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän demencian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääasiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} :n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al-folio): 28, 30, 56, 60 tai 112 kovaa kapselia rasiassa.

HDPE-purkki: 200 tai 250 kovaa kapselia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 1,5 mg:aa rivastigmiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää 5,25 µg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava tabletti.

Tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä.

Nimvastid suussa hajoava tabletti asetetaan suuhun, missä sylki hajottaa sen nopeasti, ja se on siten helppo niellä. Suussa hajoavan tabletin poistaminen suusta kokonaisuutena on vaikeaa. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se tulisi ottaa heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Sen annostus ja antoväli on sama kuin rivastigmiinikapseleiden. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloituseros on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkituksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkituksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä.

Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid-suussa hajoavia tabletteja voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatristen potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaille kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

Nimvastid sisältää sorbitolia (E 420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan

lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaa mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiiniä annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiiniä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiiniä käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiiniä saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatskipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsytys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kaatuminen
Yleinen	Väsytys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahäiriöitä, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammissa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuskouristuksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa

keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttien lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkittävä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä	2,88 ¹			n/a
p-arvo vs lumelääke	<0,001 ¹			0,007 ²

ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		3,54 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharjoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharjoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharjoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,27 ¹		2,09 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,015 ¹
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,73 ¹		2,14 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä

pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{\max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{\max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{\max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{\max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{\max} -n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu.

Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksiopropyyliselluloosa
Spearmint-makuaine (piparminttuöljy, maissimaltodekstriini)
Piparminttumakuaine (maltodekstriini, arabikumi, sorbitoli (E 420), rantaminttuöljy, L-mentoli)
Krospovidoni
Kalsiumsilikaatti
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 112 x 1 tablettia rasiaan pakatussa OPA/Al/PVC-foliokalvosta ja irti vedettävästä PET/Al-foliosta koostuvassa perforoidussa yksittäisannosläpipainopakauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 3 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 3 mg:aa rivastigmiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää 10,5 µg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava tabletti.

Tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä.

Nimvastid suussa hajoava tabletti asetetaan suuhun, missä sylki hajottaa sen nopeasti, ja se on siten helppo niellä. Suussa hajoavan tabletin poistaminen suusta kokonaisuutena on vaikeaa. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se tulisi ottaa heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Sen annostus ja antoväli on sama kuin rivastigmiinikapseleiden. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloitusannos on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen

edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkityksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkityksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä.

Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määräajoin, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid-suussa hajoavia tabletteja voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatristen potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketusihottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaille kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa ja hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

Nimvastid sisältää sorbitolia (E 420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini ja se voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyiniini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle,

rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaan mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla

kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsytys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kaatuminen
Yleinen	Väsytys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritettuna kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyisyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahäiriöitä, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammissa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuskohauksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa

keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttien lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		2,88 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		0,007 ²

ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		3,54 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharjoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharjoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharjoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,27 ¹		2,09 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,015 ¹
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,73 ¹		2,14 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä

pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{\max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{\max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{\max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{\max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{\max} -n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu.

Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksiopropyyliselluloosa
Spearmint-makuaine (piparminttuöljy, maissimaltodekstriini)
Piparminttumakuaine (maltodekstriini, arabikumi, sorbitoli (E 420), rantaminttuöljy, L-mentoli)
Krospovidoni
Kalsiumsilikaatti
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 112 x 1 tablettia rasiaan pakatussa OPA/Al/PVC-foliokalvosta ja irti vedettävästä PET/Al-foliosta koostuvassa perforoidussa yksittäisannosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 4,5 mg:aa rivastigmiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää 15,75 µg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava tabletti.

Tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilailla, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä.

Nimvastid suussa hajoava tabletti asetetaan suuhun, missä sylki hajottaa sen nopeasti, ja se on siten helppo niellä. Suussa hajoavan tabletin poistaminen suusta kokonaisuutena on vaikeaa. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se tulisi ottaa heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Sen annostus ja antoväli on sama kuin rivastigmiinikapseleiden. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloituseros on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkituksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkituksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeuttisen hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeuttista hyötyä.

Tämän takia rivastigmiinin kliinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmillä annoksilla kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid- suussa hajoavia tabletteja voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatristen potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lieydy 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaille kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

Nimvastid sisältää sorbitolia (E 420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyriini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan

lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaa mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiiniä annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiiniä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiiniä käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiiniä saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsytys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kaatuminen
Yleinen	Väsytys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritetun kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahäiriöitä, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammassa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuskouristuksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergeista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergeisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergeisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa

keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttien lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		2,88 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		0,007 ²

ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		3,54 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharjoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharjoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharjoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,27 ¹		2,09 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,015 ¹
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,73 ¹		2,14 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä

pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{max} -n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu.

Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10^4 kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksiopropyyliselluloosa
Spearmint-makuaine (piparminttuöljy, maissimaltodekstriini)
Piparminttumakuaine (maltodekstriini, arabikumi, sorbitoli (E 420), rantaminttuöljy, L-mentoli)
Krospovidoni
Kalsiumsilikaatti
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 112 x 1 tablettia rasiaan pakatussa OPA/Al/PVC-foliokalvosta ja irti vedettävästä PET/Al-foliosta koostuvassa perforoidussa yksittäisannosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/037

30 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/038

56 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/039

60 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/040

112 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/041

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 6 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 6 mg:aa rivastigmiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää 21 µg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava tabletti.

Tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito.

Lievän ja kohtalaisen vaikean dementian oireenmukainen hoito potilaille, joilla on idiopaattinen Parkinsonin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkehoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt Alzheimerin taudin (dementian) tai Parkinsonin tautiin liittyvän dementian diagnosointiin ja hoitoon.

Diagnoosi tulee asettaa vallitsevien ohjeiden mukaan. Rivastigmiinihoito tulee aloittaa vain, jos käytettävissä on henkilö, joka säännöllisesti seuraa potilaan lääkkeenottoa.

Annostus

Rivastigmiinia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterian yhteydessä.

Nimvastid suussa hajoava tabletti asetetaan suuhun, missä sylki hajottaa sen nopeasti, ja se on siten helppo niellä. Suussa hajoavan tabletin poistaminen suusta kokonaisuutena on vaikeaa. Koska suussa hajoava tabletti on hauras, se tulisi ottaa heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Sen annostus ja antoväli on sama kuin rivastigmiinikapseleiden. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Alkuannos

1,5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Aloituseros on 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kahden viikon ajan. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, annosta voidaan lisätä 3 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen lisäämisen edelleen 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tulee myös perustua hyvään lääkituksen sietoon, ja sitä voidaan harkita lääkituksen jatkuttua vähintään 2 viikkoa kulloisellakin annoksella.

Jos hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ruokahaluttomuutta), painon laskua tai ekstrapyramidaalioireiden pahenemista (esim. vapina) potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, ne voidaan saada hallintaan jättämällä yksi tai useampia annoksia väliin. Jos haittavaikutukset jatkuvat, vuorokausiannosta tulisi väliaikaisesti pienentää edelliseen hyvin siedettyyn annokseen tai hoito voidaan lopettaa.

Ylläpitoannos

Tehokas annos on 3–6 mg kahdesti vuorokaudessa; maksimaalisen terapeutin hyödyn saamiseksi potilaita tulisi hoitaa suurimmalla hyvin siedetyllä annoksella. Suositettu enimmäisannos on 6 mg kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalle on siitä terapeutista hyötyä.

Tämän takia rivastigmiinin klinistä hyötyä olisi arvioitava uudestaan määrääjain, erityisesti potilailla, joita hoidetaan pienemmällä annoksella kuin 3 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos 3 kuukauden hoito ylläpitoannoksella ei hidasta potilaan dementiaoireiden kehittymistä, hoito tulee lopettaa. Hoidon lopettamista olisi myös harkittava, kun lääkitys ei enää näytä tehoavan.

Yksilöllistä vastetta rivastigmiinille ei voi ennustaa. Kohtalaisen vaikeaa dementiaa sairastavilla Parkinsonin tauti -potilailla havaittiin kuitenkin parempi hoitovaste. Samoin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joilla oli näköaistiharhoja, havaittiin parempi vaste (ks. kohta 5.1).

Hoidon tehoa ei ole tutkittu 6 kuukautta pidempään kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos sovitetaan tämän jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Altistus on kuitenkin suurentunut näillä potilailla, joten suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan on seurattava tarkasti, sillä kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastid- suussa hajoavia tabletteja voidaan kuitenkin käyttää tässä potilasryhmässä kun heitä seurataan huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatristen potilaiden Alzheimerin taudin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rivastigmiinille), muille karbamaattijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi allergiseen kosketushottumaan viittaava reaktio lääkkeen antokohdassa käytettäessä rivastigmiinilaastareita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleensä haittavaikutuksia ilmenee enemmän ja ne ovat voimakkaampia suuremmilla annoksilla kuin pienemmillä. Jos hoito keskeytetään yli kolmen päivän ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1,5 mg kahdesti vuorokaudessa mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi (esim. oksentelu).

Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa ovat mahdollisia käytettäessä rivastigmiinilaastareita. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihoreaktiota sinänsä ei voida pitää viitteenä herkistymisestä lääkeaineelle, mutta rivastigmiinilaastareiden käyttö saattaa johtaa allergiseen kosketusihottumaan.

Allergista kosketusihottumaa on epäiltävä, jos lääkkeen antokohdassa ilmenevä ihoreaktio ei rajoitu vain laastarin kokoiselle alueelle, jos potilaalla todetaan merkkejä tavallista voimakkaammasta paikallisreaktiosta (esim. paheneva punoitus, turvotus, näppylät, vesirakkulat), tai jos oireet eivät merkittävästi lievyt 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen. Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Jos potilaille kehittyy rivastigmiinilaastarin käytön yhteydessä allergiseen kosketusihottumaan viittaavia reaktioita lääkkeen antokohdassa ja hän on edelleen rivastigmiinihoidon tarpeessa, hänen hoitonsa voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan rivastigmiiniin ainoastaan negatiivisen allergiatestin jälkeen ja huolellisessa seurannassa. On mahdollista, että jotkut rivastigmiinille laastareiden käytön yhteydessä herkistyneet potilaat eivät voi käyttää rivastigmiinia missään muodossa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen lääkkeen antotavasta (suun kautta, ihon läpi) riippumatonta rivastigmiinin käyttöön liittyvää allergista dermatiittia (laaja-alaista) on raportoitu harvoin. Tällaisissa tapauksissa hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava asianmukaisesti.

Annoksen sovittaminen: Haittavaikutuksia (kuten verenpaineen nousu ja hallusinaatiot Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla sekä ekstrapyramidaalioireiden, erityisesti vapinan, pahenemista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla) on havaittu pian annoksen nostamisen jälkeen. Ne voivat hävitä annosta pienennettäessä. Muussa tapauksessa rivastigmiinihoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Annoksesta riippuvia ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia esiintyy useammin naisilla. Potilaita, joille kehittyy pitkittyneestä oksentelusta tai ripulista johtuvan nestehukan oireita ja löydöksiä, voidaan hoitaa antamalla laskimoon nesteitä ja pienentämällä annosta, tai keskeyttämällä hoito, jos tilaa hoidetaan nopeasti. Nestehukan seuraukset voivat olla vakavia.

Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saattavat laihtua. Koliiniesteraasin estäjien käyttöön, rivastigmiini mukaan luettuna, on näillä potilailla liittynyt painon laskua. Hoidon aikana potilaan painoa on tarkkailtava.

Tapauksissa, joissa rivastigmiinihoitoon liittyy voimakasta oksentamista, annos tulee sovittaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Joissakin tapauksissa voimakkaaseen oksentamiseen liittyy ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.8). Näitä tapauksia ilmaantui erityisesti annoksen suurentamisen jälkeen tai suurilla rivastigmiiniannoksilla.

Rivastigmiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, mikä on kääntyvien kärkien takykardian riskitekijä etupäässä potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurempi riski kääntyvien kärkien takykardian kehittymiselle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia, alttius hypokalemialle tai hypomagnesemialle tai samanaikainen käyttö QT-ajan pitenemistä ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rivastigmiinia potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai sydämen johtumishäiriöitä (sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos) (ks. kohta 4.8).

Rivastigmiini saattaa lisätä mahahapon erityistä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mahahaava tai pohjukaissuolihaava tai alttius tämäntyypisiin sairauksiin.

Koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Kolinomimeetit voivat aiheuttaa tai pahentaa virtsatieobstruktiota ja kouristuskohtauksia. Varovaisuutta suositetaan hoidettaessa tällaisille sairauksille alttiita potilaita.

Rivastigmiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea Alzheimerin tautiin tai Parkinsonin tautiin liittyvä dementia, muun tyyppinen dementia tai muista syistä johtuva muistin heikkeneminen (esim. ikään liittyvä kognitiivinen heikkeneminen) ei ole tutkittu, joten lääkkeen käyttöä näille potilasryhmille ei suositella.

Kuten muitakin kolinomimeettejä käytettäessä, rivastigmiini saattaa pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita. Tilan huononemista (mukaan lukien hidasliikkeisyys, pakkoliikkeet, horjuva käynti) ja vapinan voimistumista tai esiintyvyyden lisääntymistä, on havaittu Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä oireet johtivat joissakin tapauksissa rivastigmiinihoidon lopettamiseen (esim. vapinasta johtuva lopetus 1,7 %:lla rivastigmiinia saaneista vs 0 % lumelääkettä saaneista). Näiden haittavaikutusten kliinistä seuranta suositetaan.

Erityisryhmät

Kliinisesti merkitsevää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Suosituksia annoksen säätämisestä yksilöllisen sietokyvyn mukaan tulee seurata tarkasti. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nimvastidia voidaan kuitenkin käyttää näillä potilailla, jos potilaan tilaa seurataan huolellisesti.

Alle 50 kg painavilla potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa heillä useammin hoidon keskeyttämiseen.

Nimvastid sisältää sorbitolia (E 420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivastigmiini on koliiniesteraasin estäjä, joten se saattaa tehostaa suksinylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana. Varovaisuuteen on syytä anestesia-ainetta valittaessa. Annoksen sovittamista tai lääkityksen tilapäistä keskeyttämistä voidaan tarvittaessa harkita.

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ja mahdollisten additiivisten vaikutustensa vuoksi rivastigmiinia ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten aineiden kanssa. Rivastigmiini voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden (esim. oksibutyini, tolterodiini) vaikutusta.

Additiivisia bradykardiaan (joka voi aiheuttaa pyörtymisen) johtavia vaikutuksia on raportoitu eri beetasalpaajien (mukaan lukien atenololi) ja rivastigmiinin yhteiskäytössä. Kardiovaskulaaristen beetasalpaajien käyttöön odotetaan liittyvän suurimman riskin, mutta myös muita beetasalpaajia käyttäneisiin potilaisiin liittyviä raportteja on saatu. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa kun rivastigmiinia käytetään yhdessä beetasalpaajien tai muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (esim. ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanava-antagonistit, digitalisglykosidit, pilokarpiini).

Koska bradykardia muodostaa riskitekijän kääntyvien kärkien takykardian esiintymiselle, rivastigmiinin yhdistämistä lääkkeisiin, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, mukaan

lukien antipsykootit kuten jotkut fentiatsiinit (klooripromatsiini, levomepromatsiini), bentsamidit (sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, veralipridi), pimotsidi, haloperidoli, droperidoli, sisapridi, sitalopraami, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, metadoni, pentamidiini ja moksifloksasiini tulee seurata huolella ja lisäksi voidaan tarvita kliinistä seurantaa mukaan lukien ekg-rekisteröinti.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ei esiintynyt farmakokineettisiä interaktioita tutkimuksissa, joissa rivastigmiinia annettiin yhdessä digoksiinin, varfariinin, diatsepaamin tai fluoksetiinin kanssa. Rivastigmiini ei vaikuttanut varfariinin aikaansaamaan protrombiiniajan pitenemiseen. Digoksiinin ja rivastigmiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti sydämen johtumisaikaan.

Rivastigmiinin metaboloitumista ajatellen metaboliset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa näyttävät epätodennäköisiltä, vaikkakin rivastigmiini saattaa estää muiden aineiden butyryylikoliiniesteraasivälitteisen metabolian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivastigmiini ja/tai metaboliitit läpäisivät istukan tiineenä olevilla eläimillä. Ei ole tiedossa tapahtuuko vastaavaa ihmisillä. Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin pidentynyt tiineysaika. Rivastigmiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläimillä rivastigmiini kulkeutuu maitoon. Ei tiedetä, erittykö rivastigmiini äidinmaitoon. Tämän takia rivastigmiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu fertiliteettiin tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rivastigmiinin vaikutuksia ihmisen fertiliteettiin ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alzheimerin tauti saattaa aiheuttaa ajokyvyn asteittaista heikkenemistä tai vaikeuttaa koneiden käyttökykyä. Lisäksi rivastigmiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta, erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta lisättäessä. Tämän seurauksena rivastigmiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoitavan lääkärin tulisi siksi rutiininomaisesti arvioida rivastigmiinia saavien dementiaa sairastavien potilaiden ajokyky ja kyky käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavaan liittyviä, mukaanlukien pahoinvointi (38 %) ja oksentelu (23 %), etenkin annosta suurennettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa naispotilaiden todettiin olevan alttiimpia kuin miespotilaiden maha-suolikanavan haittavaikutuksille ja painon laskulle.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 ja taulukossa 2 haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukkoon 1 on koottu rivastigmiinilla hoidetuilla Alzheimerin tautia sairastavilla dementiapotilailla kuvattuja haittavaikutuksia.

Taulukko 1

Infektiot Hyvin harvinainen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Painajaiset Kiihtymystilat Sekavuus Ahdistuneisuus Unettomuus Masennus Hallusinaatiot Aggressiivisuus, levottomuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Vapina Pyörtyminen Kouristuskohtaukset Ekstrapyramidaaliset oireet (mukaan lukien Parkinsonin taudin paheneminen)
Sydän Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Angina pectoris Rytmihäiriöt (esim. bradykardia, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja takykardia) Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Hyvin harvinainen	Verenpaineen nousu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Maha- ja pohjukaissuolihaavat Ruoansulatuskanavan verenvuoto Haimatulehdus Joihinkin tapauksiin, joissa esiintyi voimakasta oksentamista, liittyi ruokatorven repeämä (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi Melko harvinainen Tuntematon	Suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Harvinainen Tuntematon	Voimakas hikoilu Ihottumat Kutina, allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Väsytys ja heikkous Huonovointisuus Kaatuminen
Tutkimukset Yleinen	Painon lasku

Taulukossa 2 on esitetty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin rivastigmiini-kapselihoitoa saavilla, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 2

Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Nestehukka
Psyykkiset häiriöt Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon	Unettomuus Ahdistuneisuus Levottomuus Hallusinaatiot (näköharhat) Masennus Aggressiivisuus
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vapina Huimaus Uneliaisuus Päänsärky Parkinsonin tauti (paheneminen) Hidasliikkeisyys Liikehäiriöt Hypokinesia Hammasratasjäykkyys Dystonia
Sydän Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Eteisvärinä Eteis-kammiokatkos Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto Yleinen Melko harvinainen	Hypertensio Hypotensio
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu ja ruoansulatusvaivat Syljen liikaeritys
Maksa ja sappi Tuntematon	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Tuntematon	Voimakas hikoilu Allerginen dermatiitti (laaja-alainen)

Yleisluontoiset ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kaatuminen
Yleinen	Väsytys ja heikkous
Yleinen	Kävelyhäiriö
Yleinen	Parkinsonin taudin tapainen askellus

Taulukkoon 3 on listattu niiden potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus, joilla ilmeni ennakkoon määriteltäviä, ja mahdollisesta Parkinsonin taudin pahenemisesta merkkeinä olevia haittatapahtumia 24 viikkoa kestäneen, spesifisen, Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastaneilla potilailla suoritettuna kliinisen tutkimuksen aikana.

Taulukko 3

Ennakkoon määritellyt haittatapahtumat, jotka voivat olla merkkejä Parkinsonin taudin oireiden pahenemisesta Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavilla potilailla	Rivastigmiini n (%)	Lumelääke n (%)
Tutkittujen potilaiden kokonaismäärä	362 (100)	179 (100)
Ennakkoon määriteltäviä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden kokonaismäärä	99 (27,3)	28 (15,6)
Vapina	37 (10,2)	7 (3,9)
Kaatuminen	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonin tauti (paheneminen)	12 (3,3)	2 (1,1)
Lisääntynyt syljeneritys	5 (1,4)	0
Pakkoliikkeet	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismi	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesia	1 (0,3)	0
Liikehäiriö	1 (0,3)	0
Bradykinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Kävelyhäiriö	5 (1,4)	0
Lihaskäykyisyys	1 (0,3)	0
Tasapainohäiriöt	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeetaalinen jäykkyys	3 (0,8)	0
Jäykkyys	1 (0,3)	0
Motorinen toimintahäiriö	1 (0,3)	0

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimpiin tahattomiin yliannostustapauksiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä eikä oireita, ja lähes kaikki nämä potilaat jatkoivat rivastigmiini-hoitoa 24 tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Kolinergistä toksisuutta, johon liittyy muskariinisia oireita, on raportoitu. Näihin liittyen on havaittu kohtalaisia myrkytysoireita kuten mioosia, punastumista, ruuansulatusoireita kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, bradykardiaa, bronkospasmia ja lisääntynyttä bronkiaalista eritystä, liikkahäiriöitä, tahatonta virtsaamista ja/tai ulostamista, kyynelvuotoa, hypotensiota ja liiallista syljeneritystä.

Vakavammissa tapauksissa voi kehittyä nikotiinisia vaikutuksia kuten lihasheikkoutta, lihasten nykimistä, kouristuskouristuksia ja hengityksen pysähtyminen, mikä voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on esiintynyt huimausta, vapinaa, päänsärkyä, unettomuutta, sekavuutta, verenpaineen nousua, hallusinaatioita ja huonovointisuutta.

Hoito

Koska rivastigmiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti ja asetyylikoliiniesteraasia estävän vaikutuksen kesto on noin 9 tuntia, oireettomassa yliannostustapauksessa suositetaan, ettei rivastigmiinia oteta seuraavien 24 tunnin aikana. Mikäli yliannostukseen liittyy vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua, on harkittava antiemeettien antamista. Muita haittavaikutuksia on hoidettava tarvittaessa oireenmukaisesti.

Suurissa yliannostuksissa voidaan käyttää atropiinia. Suositettu alkuannos on 0,03 mg/kg atropiinisulfaattia laskimoon, minkä jälkeen annoksen suuruus määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Skopolamiinin käyttöä antidoottina ei suositella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA03.

Rivastigmiini on karbamaatteihin kuuluva asetyyli- ja butyryylikoliiniesteraasin estäjä, jonka uskotaan edistävän kolinergista neurotransmissiota hidastamalla vielä toimintakykyisten kolinergisten neuronien vapauttaman asetyylikoliinin pilkkoutumista. Rivastigmiini saattaa siten lievittää Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin liittyvään dementiaan liittyviä kolinergisvälitteisiä kognitiivisia häiriöitä.

Rivastigmiini liittyy kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, jolloin entsyymit inaktivoituvat tilapäisesti. Terveillä nuorilla miehillä 3 mg:n peroraalinen annos heikentää asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta aivo-selkäydinnesteessä noin 40 % ensimmäisen 1,5 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Entsyymiaktiivisuus palautuu lähtötasolle noin 9 tunnin kuluttua maksimaalisen estovaikutuksen saavuttamisesta. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä oli annoksesta riippuvainen annostasolle 6 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä on suurin tutkittu annostus. Rivastigmiinin butyryylikoliiniesteraasiaktiivisuutta estävä vaikutus aivo-selkäydinnesteessä 14 Alzheimer-potilaalla oli samankaltainen kuin AChE:n kohdalla.

Kliiniset tutkimukset Alzheimerin taudissa

Rivastigmiinin teho on osoitettu käyttämällä kolmea riippumatonta, alaspesifistä arviointimenetelmää, joita käytettiin määräajoin 6 kuukauden hoitajaksojen aikana. Näihin menetelmiin kuuluvat ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, kognitiivisen suorituskyvyn mittari), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, lääkärin potilaasta tekemä monipuolinen yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja) sekä PDS (Progressive Deterioration Scale, potilaasta huolehtivan henkilön tekemä arviointi päivittäisistä toiminnoista, johon kuuluvat henkilökohtainen hygienia, syöminen, pukeutuminen, kotitalousaskareet kuten ostokset, suunnistuskyvyn säilyminen sekä taloudellisten asioiden hoito jne.).

Tutkittujen potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24.

Tulokset potilaista, joilla oli todettavissa kliinisesti merkitsevä hoitovaste, on esitetty alla olevassa taulukossa 4. Tulokset on yhdistetty kahdesta sovitetuista annoksista tehdystä tutkimuksesta kolmessa

keskeisessä 26 viikon monikeskustutkimuksessa lievää - kohtalaisen vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa kliinisesti merkittävä paraneminen määriteltiin vähintään 4 pisteen paranemisena ADAS-Cog:issa, paranemisena CIBIC-Plus-asteikossa tai vähintään 10 prosentin paranemisena PDS:ssä.

Lisäksi vasteen ”post-hoc” määritelmä esitetään samassa taulukossa. Toissijaisen vasteen määritelmä vaati 4 pisteen tai suuremman paranemisen ADAS-Cog:issa, ei mitään heikkenemistä CIBIC-Plus:ssa eikä PDS:ssä. Tämän määritelmän mukaan hoitoon vastanneiden potilaiden keskimääräinen varsinainen vuorokausiannos 6–12 mg saaneessa ryhmässä oli 9,3 mg. On tärkeä huomioida, että tällaisissa arvioinneissa käytetyt asteikot vaihtelevat ja että tuloksia ei voida suoraan verrata eri terapeuttien lääkeaineiden kesken.

Taulukko 4

Vasteen mittari	Potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä vaste (%)			
	Tutkimukseen otetut		Koko seurannan läpikäyneet	
	Rivastigmiini 6-12 mg N=473	Lumelääke N=472	Rivastigmiini 6-12 mg N=379	Lumelääke N=444
ADAS-Cog: vähintään 4 pisteen paraneminen	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: paraneminen	29***	18	32***	19
PDS: vähintään 10 %:n paraneminen	26***	17	30***	18
ADAS-Cog:n vähintään 4 pisteen paraneminen, eikä CIBIC-Plus:n tai PDS:n heikkenemistä	10*	6	12**	6

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

Kliiniset tutkimukset Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa

Rivastigmiinin teho Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiaassa on osoitettu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ja 24 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MMSE-pistemäärä (Mini-Mental State Examination) oli 10–24. Teho on osoitettu käyttämällä kahta riippumatonta asteikkoa, jotka arvioitiin säännöllisin väliajoin 6 kuukauden hoitajakson aikana. Tulokset on esitetty alla taulukossa 5: ADAS-Cog, kognition mittausta ja yleistilan mittari ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

Taulukko 5

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADCS-CGIC Rivastigmiini	ADCS-CGIC Lumelääke
ITT + RDO -populaatio	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Lähtötason keskiarvo ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Keskiarvomuuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		2,88 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		0,007 ²

ITT - LOCF -populaatio	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Lähtötason keskiarvo ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		3,54 ¹		n/a
p-arvo vs lumelääke		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

² keskiarvotulokset esitetty selvyuden vuoksi, luokka-analyysi tehty käyttäen van Elterenin testiä
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Vaikka hoitovaikutus osoitettiin koko tutkimuspopulaatiossa, aineistosta ilmeni, että parempi hoitovaikutus suhteessa lumelääkkeeseen havaittiin kohtalaista Parkinsonin tautiin liittyvää dementiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä. Samoin potilailla, joilla oli näköaistiharjoja, havaittiin parempi vaste (ks. taulukko 6).

Taulukko 6

Parkinsonin tautiin liittyvä dementia	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke	ADAS-Cog Rivastigmiini	ADAS-Cog Lumelääke
	Potilaat, joilla oli näköaistiharjoja		Potilaat, joilla ei ollut näköaistiharjoja	
ITT + RDO -populaatio	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Lähtötason keskiarvo ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,27 ¹		2,09 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,015 ¹
	Potilaat, joilla kohtalaisen vaikea dementia (MMSE 10-17)		Potilaat, joilla lievä dementia (MMSE 18-24)	
ITT + RDO -populaatio	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Lähtötason keskiarvo ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Keskiarvomuutos 24 viikon kohdalla ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Mukautettu ero hoitojen välillä		4,73 ¹		2,14 ¹
p-arvo vs lumelääke		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ ANCOVA, tekijöinä hoito ja maa, kovarianssina lähtötason ADAS-Cog. Positiivinen muutos osoittaa paranemista.

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivastigmiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Alzheimerin taudissa ja idiopaattiseen Parkinsonin tautiin liittyvän dementian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä

pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Suussa hajoava rivastigmiinitabletti on bioekvivalentti rivastigmiinikapseleiden kanssa, joten sen imeytymisnopeus ja -tehokkuus on samankaltainen. Suussa hajoavia rivastigmiinitabletteja voidaan käyttää vaihtoehtona rivastigmiinikapseleille.

Imeytyminen

Rivastigmiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin tunnissa. Rivastigmiinin interaktio kohde-entsyyminsä kanssa johtaa siihen, että hyötyosuuden nousu on noin 1,5 kertaa suurempi kuin mitä annoksen suurentamisesta voisi odottaa. Absoluuttinen hyötyosuus 3 mg:n annoksen jälkeen on noin 36 % ± 13 %. Rivastigmiinin antaminen aterian yhteydessä viivästyttää imeytymistä (t_{\max}) 90 minuuttia ja pienentää C_{\max} -arvoa ja suurentaa AUC-arvoa noin 30 %.

Jakantuminen

Rivastigmiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 40-prosenttisesti. Se läpäisee hyvin veri-aivoesteen ja sen ilmeinen jakautumistilavuus on 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformaatio

Rivastigmiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti (puoliintumisaika plasmassa noin tunti) pääasiassa koliiniesteraasivälitteisen hydrolyysin kautta dekarbamyloituneeksi metaboliitiksi. Tällä metaboliitilla on hyvin vähäinen asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus (< 10 %) *in vitro*.

In vitro tutkimuksista saadun näytön perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi-isoentsyymien kautta: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 tai CYP2B6. Eläinkokeista saadun näytön perusteella tärkeimmät sytokromi P450 -isoentsyymit osallistuvat hyvin vähän rivastigmiinin metaboliaan. Rivastigmiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli noin 130 l/t 0,2 mg:n iv-annoksen jälkeen ja väheni 70 l:aan/t 2,7 mg:n iv-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Muuttumatonta rivastigmiinia ei tavata virtsasta. Pääsiallinen eliminoitumistie on metaboliittien erittyminen munuaisten kautta. ¹⁴C-rivastigmiinia annettaessa lääkeaine eliminoitui munuaisten kautta nopeasti ja lähes täydellisesti (> 90 %) 24 tunnin kuluessa. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteeseen. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ei esiinny rivastigmiinin eikä dekarbamyloituneen metaboliitin kumuloitumista.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että nikotiinin käyttö lisää rivastigmiinin oraalista puhdistumaa 23% Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (n=75 tupakoijaa ja 549 tupakoimatonta), kun rivastigmiinia otetaan kapseleina suun kautta enintään 12 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Vaikka rivastigmiinin hyötyosuus on iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä, hyötyosuus ei muuttunut iän myötä tutkimuksissa, joissa hoitoa annettiin 50–92 -vuotiaille Alzheimerin tautia sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{\max} oli noin 60 % suurempi ja rivastigmiinin AUC oli yli kaksinkertainen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rivastigmiinin C_{\max} ja AUC olivat yli kaksinkertaiset kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä. Rivastigmiinin C_{\max} -n tai AUC:n muutoksia ei kuitenkaan todettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla, hiirillä ja koirilla havaittiin vain voimistuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kohde-elintoksisuutta ei havaittu. Turvallisuusrajoja ihmisen altistukselle ei eläinkokeissa voitu asettaa käytettyjen eläinmallien sensitiivisyyden perusteella.

Rivastigmiini ei ollut mutageeninen yleisissä testeissä *in vitro* eikä *in vivo*, paitsi kromosomivauriotestissä ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä annoksella, joka oli 10⁴ kertaa suurempi kuin maksimaalinen hoitoannos. Mikronukleustesti *in vivo* oli negatiivinen. Päämetaboliitti NAP226-90 ei myöskään osoittautunut genotoksiseksi.

Karsinogeenisuuteen viittaavia löydöksiä ei saatu hiirillä ja rotilla suurimmalla siedetyllä annoksella tehdyissä tutkimuksissa; tosin altistuminen rivastigmiinille ja sen metaboliiteille oli vähäisempi kuin ihmisellä. Vakioituna kehon pinta-alaan, altistus rivastigmiinille ja sen metaboliiteille vastasi suurin piirtein ihmiselle suositettua maksimaalista 12 mg:n vuorokausiannosta. Verrattuna ihmisen enimmäisannokseen, eläinten saama määrä oli kuitenkin noin kuusinkertainen.

Eläimillä rivastigmiini läpäisee istukan ja kulkeutuu maitoon. Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt peroraaliset tutkimukset eivät antaneet viitteitä rivastigmiinin teratogeenisuudesta. Peroraalisissa tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu fertiliteettiä tai lisääntymiskykyyn vaikuttavia rivastigmiinin aiheuttamia haittavaikutuksia vanhempien eikä jälkeläisten sukupolvessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa identifioitiin rivastigmiinin mahdollisesti aiheuttama lievä silmän/limakalvon ärsytys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Spearmint-makuaine (piparminttuöljy, maissimaltodekstriini)
Piparminttumakuaine (maltodekstriini, arabikumi, sorbitoli (E 420), rantaminttuöljy, L-mentoli)
Krospovidoni
Kalsiumsilikaatti
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 112 x 1 tablettia rasiaan pakatussa OPA/Al/PVC-foliokalvosta ja irti vedettävästä PET/Al-foliosta koostuvassa perforoidussa yksittäisannosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.5.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN JA PURKIN RASIAN ETIKETTI – PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 1,5 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 1,5 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.

Läpipainopakkaus:

14 kovia kapselia

28 kovia kapselia

30 kovia kapselia

56 kovia kapselia

60 kovia kapselia

112 kovia kapselia

Purkki:

200 kovia kapselia

250 kovia kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Nieltävä kokonaisena, murskaamatta tai avaamatta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 1,5 mg (vain kartonkikotelon etikettiin)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

(vain kartonkikotelon etikettiin)

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

(vain kartonkikotelon etikettiin)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 1,5 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN JA PURKIN RASIAN ETIKETTI – PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 3 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 3 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.

Läpipainopakkaus:

28 kovaa kapselia

30 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkki:

200 kovaa kapselia

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Nieltävä kokonaisuena, murskaamatta tai avaamatta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 3 mg (vain kartonkikotelon etikettiin)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.
(vain kartonkikotelon etikettiin)

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

(vain kartonkikotelon etikettiin)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 3 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN JA PURKIN RASIAN ETIKETTI – PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 4,5 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 4,5 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.

Läpipainopakkaus:

28 kovaa kapselia

30 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkki:

200 kovaa kapselia

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Nieltävä kokonaisuena, murskaamatta tai avaamatta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 4,5 mg (vain kartonkikotelon etikettiin)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

(vain kartonkikotelon etikettiin)

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

(vain kartonkikotelon etikettiin)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 4,5 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN JA PURKIN RASIAN ETIKETTI – PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 6 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 6 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.

Läpipainopakkaus:

28 kovaa kapselia

30 kovaa kapselia

56 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

112 kovaa kapselia

Purkki:

200 kovaa kapselia

250 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Nieltävä kokonaisuena, murskaamatta tai avaamatta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 6 mg (vain kartonkikotelon etikettiin)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

(vain kartonkikotelon etikettiin)

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

(vain kartonkikotelon etikettiin)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 6 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 1,5 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: sorbitoli (E 420).

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti.

14 x 1 suussa hajoavaa tablettia
28 x 1 suussa hajoavaa tablettia
30 x 1 suussa hajoavaa tablettia
56 x 1 suussa hajoavaa tablettia
60 x 1 suussa hajoavaa tablettia
112 x 1 suussa hajoavaa tablettia

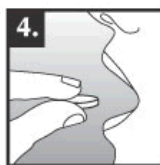
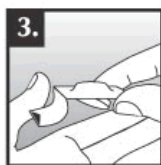
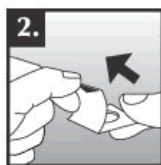
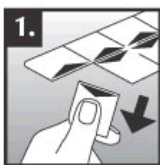
5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä käsittele tabletteja märin käsin, koska tabletit saattavat hajota.

1. Pidä läpipainoliuskaa kulmista ja irrota yksi tablettikupla liuskasta repimällä se varovasti irti reikäviivaa pitkin.
2. Vedä folion reunaa ylöspäin ja vedä folio kokonaan irti.
3. Pudota tabletti kädellesi.
4. Aseta tabletti kielen päälle heti, kun olet ottanut sen pakkauksesta.



Anna tabletin liueta suussa ja niele se veden kanssa tai ilman vettä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 1,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Repäise irti.
2. Vedä folio irti.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 3 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 3 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: sorbitoli (E 420).

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti.

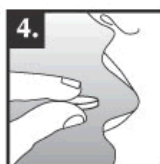
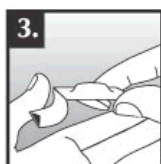
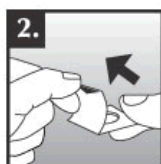
28 x 1 suussa hajoavaa tablettia
30 x 1 suussa hajoavaa tablettia
56 x 1 suussa hajoavaa tablettia
60 x 1 suussa hajoavaa tablettia
112 x 1 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Älä käsittele tabletteja märin käsin, koska tabletit saattavat hajota.

1. Pidä läpipainoliuskaa kulmista ja irrota yksi tablettikupla liuskasta repimällä se varovasti irti reikäviivaa pitkin.
2. Vedä folion reunaa ylöspäin ja vedä folio kokonaan irti.
3. Pudota tabletti kädellesi.
4. Aseta tabletti kielen päälle heti, kun olet ottanut sen pakkauksesta.



Anna tabletin liueta suussa ja niele se veden kanssa tai ilman vettä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 3 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Repäise irti.
2. Vedä folio irti.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 4,5 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: sorbitoli (E 420).

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti.

28 x 1 suussa hajoavaa tablettia
30 x 1 suussa hajoavaa tablettia
56 x 1 suussa hajoavaa tablettia
60 x 1 suussa hajoavaa tablettia
112 x 1 suussa hajoavaa tablettia

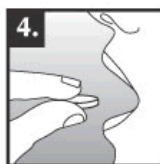
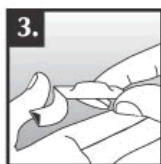
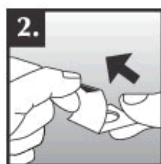
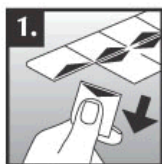
5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä käsittele tabletteja märin käsin, koska tabletit saattavat hajota.

1. Pidä läpipainoliuskkaa kulmista ja irrota yksi tablettikupla liuskasta repimällä se varovasti irti reikäviivaa pitkin.
2. Vedä folion reunaa ylöspäin ja vedä folio kokonaan irti.
3. Pudota tabletti kädellesi.
4. Aseta tabletti kielen päälle heti, kun olet ottanut sen pakkauksesta.



Anna tabletin liueta suussa ja niele se veden kanssa tai ilman vettä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/037
30 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/038
56 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/039
60 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/040
112 x 1 suussa hajoavaa tablettia: EU/1/09/525/041

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 4,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Repäise irti.
2. Vedä folio irti.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 6 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 6 mg:aa rivastigmiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: sorbitoli (E 420).

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti.

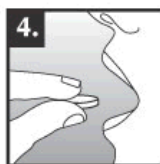
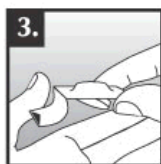
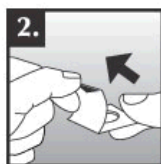
28 x 1 suussa hajoavaa tablettia
30 x 1 suussa hajoavaa tablettia
56 x 1 suussa hajoavaa tablettia
60 x 1 suussa hajoavaa tablettia
112 x 1 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Älä käsittele tabletteja märin käsin, koska tabletit saattavat hajota.

1. Pidä läpipainoliuskkaa kulmista ja irrota yksi tablettikupla liuskasta repimällä se varovasti irti reikäviivaa pitkin.
2. Vedä folion reunaa ylöspäin ja vedä folio kokonaan irti.
3. Pudota tabletti kädellesi.
4. Aseta tabletti kielen päälle heti, kun olet ottanut sen pakkauksesta.



Anna tabletin liueta suussa ja niele se veden kanssa tai ilman vettä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKVYILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nimvastid 6 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimvastid 6 mg suussa hajoavat tabletit

Rivastigmiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. Repäise irti.
2. Vedä folio irti.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nimvastid 1,5 mg kovat kapselit

Nimvastid 3 mg kovat kapselit

Nimvastid 4,5 mg kovat kapselit

Nimvastid 6 mg kovat kapselit

Rivastigmiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nimvastid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nimvastidia
3. Miten Nimvastidia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nimvastidin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nimvastid on ja mihin sitä käytetään

Nimvastid-kapselien vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmiini kuuluu koliiniesteraasin estäjien lääkeryhmään. Alzheimerin tautia tai Parkinsonin taudista johtuvaa dementiaa sairastavilla potilailla tietyt hermosolut aivoissa kuolevat, mikä johtaa hermovälittäjäaine asetyylikoliinin (aine, joka edesauttaa solujen välistä kommunikaatiota) mataliin määriin. Rivastigmiini vaikuttaa estämällä asetyylikoliinia pilkkovia entsyymejä: asetyylikoliiniesteraasia ja butyryylikoliiniesteraasia. Estämällä näitä entsyymejä Nimvastid nostaa asetyylikoliinin määrää aivoissa, ja siten helpottaa Alzheimerin taudin ja Parkinsonin tautiin liittyvän demencian oireita.

Nimvastidia käytetään aikuispotilailla lievän tai keskivaikean Alzheimerin taudin hoitoon. Alzheimerin tauti on etenevä häiriö aivoissa, joka asteittain vaikuttaa muistiin, älyllisiin kykyihin ja käyttäytymiseen. Kapseleita ja suussa hajoavia tabletteja voidaan käyttää myös demencian hoitoon aikuisilla potilailla, joilla on Parkinsonin tauti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nimvastidia

Älä ota Nimvastidia

- jos olet allerginen rivastigmiinille (Nimvastidin vaikuttavalle aineelle) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla ilmenee lääkeläaastarin rajojen ulkopuolelle leviävä ihoreaktio, jos paikallinen ihoreaktio on voimakas (esim. jos saat rakkuloita, ihosi tulehdustila pahenee, ilmenee turvotusta) ja jos tällaiset oireet eivät lievene 48 tunnin kuluessa lääaastarin poistamisen jälkeen.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro asiasta lääaärillesi äläkä ota Nimvastidia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Nimvastidia:

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai hidas sydämen syke.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut oireileva mahahaava.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut virtsaamisvaikeuksia.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut astma tai jokin vaikea hengityselinsairaus.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksan vajaatoiminta.
- jos sinulla esiintyy vapinaa.
- jos olet hyvin laiha.
- jos sinulla on ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua tai ripulia. Saatat menettää liikaa nestettä elimistöstäsi (nestehukka) jos oksentelu tai ripuli kestää pitkään.

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi on ehkä seurattava tilaasi tavallista huolellisemmin niin kauan kuin käytät tätä lääkettä.

Jos et ole käyttänyt Nimvastidia yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatriisille potilaille Alzheimerin tautiin.

Muut lääkevalmisteet ja Nimvastid

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Nimvastidia ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on samankaltainen vaikutus kuin Nimvastidilla. Nimvastid saattaa vaikuttaa antikolinergisten lääkkeiden vaikutuksiin (lääkkeitä, joita käytetään vatsakrampien tai kouristusten lievittämiseen, Parkinsonin taudin hoitoon tai matkapahoinvoinnin ehkäisyyn).

Nimvastidia ei saa käyttää samanaikaisesti metoklopramidin kanssa (lääke, jota käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun lieventämiseen tai ehkäisyyn). Näiden kahden lääkkeen yhteiskäyttö voi aiheuttaa ongelmia kuten raajojen jäykkyyttä ja käsien tärinää.

Jos joudut leikkaukseen Nimvastid-hoidon aikana, kerro hoidostasi lääkärille ennen kuin sinulle annetaan mitään nukutusainetta, koska Nimvastid saattaa voimistaa joidenkin lihasrelaksanttien vaikutuksia nukutuksen aikana.

Varovaisuutta tulee noudattaa kun Nimvastidia käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa (lääkkeiden, kuten atenololi, joita käytetään kohonneen verenpaineen, sepelvaltimotaudin tai muiden sydänsairauksien hoitoon). Näiden kahden lääkkeen yhteiskäyttö voi aiheuttaa ongelmia kuten sydämensykkeen hidastumista (bradykardia) johtaen pyörtymiseen tai tajunnan menettämiseen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Nimvastidin hyötyjä ja syntymättömään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä on punnittava keskenään. Nimvastidia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Nimvastid-hoidon aikana ei saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle, voitko sairaudestasi huolimatta ajaa autoa ja käyttää koneita turvallisesti. Nimvastid saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta varsinkin hoidon alussa tai kun annosta lisätään. Jos sinulla on huimausta tai uneliaisuutta, et saa ajaa autoa, käyttää koneita eikä tehdä mitään muutakaan tarkkaavaisuutta vaativaa .

3. Miten Nimvastidia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten ja kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Hoidon aloittaminen

Lääkärisi kertoo sinulle, mitä Nimvastid-annosta käytät.

- Hoito aloitetaan yleensä pienellä annoksella.
- Lääkäri suurentaa annostasi vähitellen riippuen siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun.
- Suurin mahdollinen annos on 6,0 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkärisi tarkistaa säännöllisesti, onko lääkkeen vaikutus riittävä. Lääkärisi seuraa myös painoasi tämän lääkehoidon aikana.

Jos et ole käyttänyt Nimvastidia yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lääkkeen käyttäminen

- Kerro sinua hoitavalle henkilölle, että käytät Nimvastidia.
- Jotta hoidosta olisi hyötyä, lääke on otettava joka päivä.
- Nimvastidia otetaan kahdesti vuorokaudessa aamuisin ja iltaisin ruokailun yhteydessä.
- Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera.
- Kapseleita ei saa avata eikä murskata.

Jos otat enemmän Nimvastidia kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän Nimvastidia kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkärillesi. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Muutamia henkilöitä, jotka ovat vahingossa ottaneet liian paljon Nimvastidia, ovat saaneet pahoinvointia, oksentelua, ripulia, korkeaa verenpainetta ja hallusinaatioita. Myös sydämen harvalyöntisyttä ja pyörtymistä saattaa esiintyä.

Jos unohdat ottaa Nimvastidia

Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa Nimvastid-annoksesi, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin lääkehoidon alussa tai kun annosta suurennetaan. Haittavaikutukset häviävät yleensä vähitellen, kun elimistö tottuu lääkkeeseen.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Huimaus
- Ruokahaluttomuus
- Vatsavaivat kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ahdistuneisuus
- Hikoilu
- Päänsärky
- Närästys
- Painon lasku
- Vatsakipu
- Kiihtyneisyys
- Väsymys tai heikotus
- Yleinen huonovointisuus
- Vapina tai sekavuus
- Heikentynyt ruokahalu
- Painajaiset

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Masennus
- Univaikeudet
- Pyörtyminen tai kaatuminen
- Maksatoiminnan muutokset

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Rintakipu
- Ihottuma, kutina
- Kouristuskohtaukset
- Maha- tai pohjukaissuolihaava

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Korkea verenpaine
- Virtsatieinfektio
- Aistiharhat (hallusinaatiot)
- Sydämen rytmihäiriöt, kuten nopea tai hidas syke
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto eli veriulosteet tai verioksennuukset
- Haimatulehdus, jonka merkkejä ovat kova ylävatsakipu ja usein pahoinvointi tai oksentelu
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Raju oksentelu, joka voi aiheuttaa ruokatorven (esofagus) repeämän
- Nestehukka (liiallinen nesteen menetys)
- Maksan toimintahäiriöt (ihon ja silmien keltaisuus, virtsan epänormaali tummuminen tai selittämätön pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja ruokahaluttomuus)
- Aggressiivisuus, levottomuus
- Epäsäännöllinen sydämen syke

Potilaat, joilla on Parkinsonin taudin dementia

Näillä potilailla voi esiintyä joitakin haittavaikutuksia tavallista yleisemmin. Heillä esiintyy myös joitakin muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Vapina
- Pyörtyminen
- Tapaturmainen kaatuminen

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ahdistuneisuus
- Levottomuus
- Sydämen sykkeen hidastuminen ja nopeutuminen
- Univaikeudet
- Lisääntynyt syljeneritys ja nestehukka
- Epätavallisen hitaat tai hallitsemattomat liikkeet
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet sekä lihasheikkous

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Sydämen rytmihäiriöt ja liikehäiriöt

Muita rivastigmiini-depotlaastarien käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä myös kovia kapseleita käytettäessä:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kuume
- Vaikea sekavuus
- Virtsanpidätyskyvyttömyys

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Yliaktiivisuus (levottomuus)

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Allerginen reaktio laastarin käyttökohdassa, esim. rakkuloita tai ihotulehdus

Jos sinulla on jokin näistä haittavaikutuksista, käänny lääkärin puoleen. Voit tarvita lääkärin hoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaukselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nimvastidin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nimvastid sisältää

- Vaikuttava aine on rivastigmiinivetytartraatti.

- Jokainen kova kapseli sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg tai 6 mg:aa rivastigmiinia.
- Muut aineet Nimvastid 1,5 mg -kapseleissa ovat kapselin sisällä mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti ja kapselikuoressa titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja liivate.
 - Muut aineet Nimvastid 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg -kapseleissa ovat kapselin sisällä mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti ja kapselikuoressa titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) ja liivate.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Nimvastid 1,5 mg kovat kapselit sisältävät valkoista tai melkein valkoista jauhetta kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat keltaisia.

Nimvastid 3 mg kovat kapselit sisältävät valkoista tai melkein valkoista jauhetta kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat oransseja.

Nimvastid 4,5 mg kovat kapselit sisältävät valkoista tai melkein valkoista jauhetta kapselissa, jonka ylä- ja alaosat ovat ruskehtavanpunaisia.

Nimvastid 6 mg kovat kapselit sisältävät valkoista tai melkein valkoista jauhetta kapselissa, jonka yläosa on ruskehtavanpunainen ja alaosa on oranssi.

Läpipainopakkaus (PVC/PVCD/Al-folio): pakkauksissa on 14 (vain 1,5 mg:n kapselit), 28, 30, 56, 60 tai 112 kovaa kapselia.

HDPE-purkki: pakkauksessa on 200 tai 250 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttill Ltd.

Tel: +356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

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

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 751 1888

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nimvastid 1,5 mg suussa hajoavat tabletit
Nimvastid 3 mg suussa hajoavat tabletit
Nimvastid 4,5 mg suussa hajoavat tabletit
Nimvastid 6 mg suussa hajoavat tabletit
Rivastigmiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nimvastid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nimvastidia
3. Miten Nimvastidia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nimvastidin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nimvastid on ja mihin sitä käytetään

Nimvastid-kapselien vaikuttava aine on rivastigmiini.

Rivastigmiini kuuluu koliiniesteraasin estäjien lääkeryhmään. Alzheimerin tautia tai Parkinsonin taudista johtuvaa dementiaa sairastavilla potilailla tietyt hermosolut aivoissa kuolevat, mikä johtaa hermovälittäjäaine asetyylikoliiniin (aine, joka edesauttaa solujen välistä kommunikaatiota) mataliin määriin. Rivastigmiini vaikuttaa estämällä asetyylikoliinia pilkkovia entsyymejä: asetyylikoliiniesteraasia ja butyryylikoliiniesteraasia. Estämällä näitä entsyymejä Nimvastid nostaa asetyylikoliiniin määrää aivoissa, ja siten helpottaa Alzheimerin taudin ja Parkinsonin tautiin liittyvän demencian oireita.

Nimvastidia käytetään aikuispotilailla lievän tai keskivaikean Alzheimerin taudin hoitoon. Alzheimerin tauti on etenevä häiriö aivoissa, joka asteittain vaikuttaa muistiin, älyllisiin kykyihin ja käyttäytymiseen. Kapseleita ja suussa hajoavia tabletteja voidaan käyttää myös demencian hoitoon aikuisilla potilailla, joilla on Parkinsonin tauti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nimvastidia

Älä ota Nimvastidia

- jos olet allerginen rivastigmiinille (Nimvastidin vaikuttavalle aineelle) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
 - jos sinulla ilmenee lääkelaastarin rajojen ulkopuolelle leviävä ihoreaktio, jos paikallinen ihoreaktio on voimakas (esim. jos saat rakkuloita, ihosi tulehdustila pahenee, ilmenee turvotusta) ja jos tällaiset oireet eivät lievene 48 tunnin kuluessa laastarin poistamisen jälkeen.
- Jos jokin näistä koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Nimvastidia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Nimvastidia:

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai hidas sydämen syke.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut oireileva mahahaava.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut virtsaamisvaikeuksia.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut astma tai jokin vaikea hengityselinsairaus.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksan vajaatoiminta.
- jos sinulla esiintyy vapinaa.
- jos olet hyvin laiha.
- jos sinulla on ruoansulatuskanavan häiriöitä, kuten pahoinvointia, oksentelua tai ripulia. Saatat menettää liikaa nestettä elimistöstäsi (nestehukka) jos oksentelu tai ripuli kestää pitkään.

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi on ehkä seurattava tilaasi tavallista huolellisemmin niin kauan kuin käytät tätä lääkettä.

Jos et ole käyttänyt Nimvastidia yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Nimvastid-valmistetta pediatriisille potilaille Alzheimerin tautiin.

Muut lääkevalmisteet ja Nimvastid

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Nimvastidia ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on samankaltainen vaikutus kuin Nimvastidilla. Nimvastid saattaa vaikuttaa antikolinergisten lääkkeiden vaikutuksiin (lääkkeitä, joita käytetään vatsakramppien tai kouristusten lievittämiseen, Parkinsonin taudin hoitoon tai matkapahoinvoinnin ehkäisyyn).

Nimvastidia ei saa käyttää samanaikaisesti metoklopramidin kanssa (lääke, jota käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun lieventämiseen tai ehkäisyyn). Näiden kahden lääkkeen yhteiskäyttö voi aiheuttaa ongelmia kuten raajojen jäykkyyttä ja käsien tärinää.

Jos joudut leikkaukseen Nimvastid-hoidon aikana, kerro hoidostasi lääkärille ennen kuin sinulle annetaan mitään nukutusainetta, koska Nimvastid saattaa voimistaa joidenkin lihasrelaksanttien vaikutuksia nukutuksen aikana.

Varovaisuutta tulee noudattaa kun Nimvastidia käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa (lääkkeiden, kuten atenololi, joita käytetään kohonneen verenpaineen, sepelvaltimotaudin tai muiden sydänsairauksien hoitoon). Näiden kahden lääkkeen yhteiskäyttö voi aiheuttaa ongelmia kuten sydämensykkeen hidastumista (bradykardia) johtaen pyörtymiseen tai tajunnan menettämiseen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Nimvastidin hyötyjä ja syntymättömään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä on punnittava keskenään. Nimvastidia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Nimvastid-hoidon aikana ei saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle, voitko sairaudestasi huolimatta ajaa autoa ja käyttää koneita turvallisesti. Nimvastid saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta varsinkin hoidon alussa tai kun annosta lisätään. Jos sinulla on huimausta tai uneliaisuutta, et saa ajaa autoa, käyttää koneita etkä tehdä mitään muutakaan tarkkaavaisuutta vaativaa .

Nimvastid sisältää sorbitolia (E 420)

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Nimvastidia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Hoidon aloittaminen

Lääkärisi kertoo sinulle, mitä Nimvastid-annosta käytät.

- Hoito aloitetaan yleensä pienellä annoksella.
- Lääkäri suurentaa annostasi vähitellen riippuen siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun.
- Suurin mahdollinen annos on 6,0 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkärisi tarkistaa säännöllisesti, onko lääkkeen vaikutus riittävä. Lääkärisi seuraa myös painoasi tämän lääkehoidon aikana.

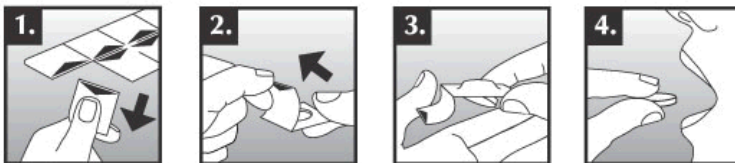
Jos et ole käyttänyt Nimvastidia yli kolmeen päivään, älä ota seuraavaa annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

Lääkkeen käyttäminen

- Kerro sinua hoitavalle henkilölle, että käytät Nimvastidia.
- Jotta hoidosta olisi hyötyä, lääke on otettava joka päivä.
- Ota Nimvastid kahdesti päivässä, kerran aamiaisen ja kerran iltapalan yhteydessä. Suun on oltava tyhjä ennen tablettin asettamista suuhun.

Nimvastid suussa hajoavat tabletit ovat hauraita. Niitä ei saa painaa läpipainopakkauksen folion läpi, koska tällöin tabletti hajoaa. Älä käsittele tabletteja märin käsin, koska tabletit saattavat hajota. Ota tabletti pakkauksesta seuraavasti:

1. Pidä läpipainoliuskkaa kulmista ja irrota yksi tablettikupla liuskasta repimällä se varovasti irti reikäviivaa pitkin.
2. Vedä folion reunaa ylöspäin ja vedä folio kokonaan irti.
3. Pudota tabletti kädellesi.
4. Aseta tabletti kielen päälle heti, kun olet ottanut sen pakkauksesta.



Tabletti alkaa hajota suussa muutaman sekunnin kuluttua, minkä jälkeen se voidaan niellä ilman vettä. Suun on oltava tyhjä ennen tablettin asettamista kielen päälle.

Jos otat enemmän Nimvastidia kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän Nimvastidia kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkärillesi. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Muutamat henkilöt, jotka ovat vahingossa ottaneet liian paljon Nimvastidia, ovat saaneet pahoinvointia, oksentelua, ripulia, korkeaa verenpainetta ja hallusinaatioita. Myös sydämen harvalyöntisyyttä ja pyörtymistä saattaa esiintyä.

Jos unohdat ottaa Nimvastidia

Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa Nimvastid-annoksesi, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin läikehoidon alussa tai kun annosta suurennetaan. Haittavaikutukset häviävät yleensä vähitellen, kun elimistö tottuu lääkkeeseen.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Huimaus
- Ruokahaluttomuus
- Vatsavaivat kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ahdistuneisuus
- Hikoilu
- Päänsärky
- Närästys
- Painon lasku
- Vatsakipu
- Kiihtyneisyys
- Väsymys tai heikotus
- Yleinen huonovointisuus
- Vapina tai sekavuus
- Heikentynyt ruokahalu
- Painajaiset

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Masennus
- Univaikeudet
- Pyörtyminen tai kaatuminen
- Maksatoiminnan muutokset

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Rintakipu
- Ihottuma, kutina
- Kouristuskohtaukset
- Maha- tai pohjukaissuolihaava

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Korkea verenpaine
- Virtsatieinfektio
- Aistiharhat (hallusinaatiot)
- Sydämen rytmihäiriöt, kuten nopea tai hidas syke
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto eli veriulosteet tai verioksennukset
- Haimatulehdus, jonka merkkejä ovat kova ylävatsakipu ja usein pahoinvointi tai oksentelu
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Raju oksentelu, joka voi aiheuttaa ruokatorven (esofagus) repeämän
- Nestehukka (liiallinen nesteen menetys)
- Maksan toimintahäiriöt (ihon ja silmien keltaisuus, virtsan epänormaali tummuminen tai selittämätön pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja ruokahaluttomuus)
- Aggressiivisuus, levottomuus
- Epäsäännöllinen sydämen syke

Potilaat, joilla on Parkinsonin taudin dementia

Näillä potilailla voi esiintyä joitakin haittavaikutuksia tavallista yleisemmin. Heillä esiintyy myös joitakin muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Vapina
- Pyörtyminen
- Tapaturmainen kaatuminen

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ahdistuneisuus
- Levottomuus
- Sydämen sykkeen hidastuminen ja nopeutuminen
- Univaikeudet
- Lisääntynyt syljeneritys ja nestehukka
- Epätavallisen hitaat tai hallitsemattomat liikkeet
- Parkinsonin taudin oireiden paheneminen tai vastaavat oireet, kuten lihasjäykkyys ja liikevaikeudet sekä lihasheikkous

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Sydämen rytmihäiriöt ja liikehäiriöt

Muita rivastigmiini-depotlaastarien käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä myös suussa hajoavia tabletteja käytettäessä:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kuume
- Vaikea sekavuus
- Virtsanpidätyskyvyttömyys

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Yliaktiivisuus (levottomuus)

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Allerginen reaktio laastarin käyttökohdassa, esim. rakkuloita tai ihotulehdus

Jos sinulla on jokin näistä haittavaikutuksista, käänny lääkärin puoleen. Voit tarvita lääkärinhoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nimvastidin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nimvastid sisältää

- Vaikuttava aine on rivastigmiinivetytartraatti. Jokainen suussa hajoava tabletti sisältää rivastigmiinivetytartraattia määrän, joka vastaa 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg tai 6 mg:aa rivastigmiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, spearmint-makuaine (piparminttuöljy, maissimaltodekstriini), piparminttumakuaine (maltodekstriini, arabikumi, sorbitoli (E 420), rantaminttuöljy, L-mentoli), krospovidoni, kalsiumsilikaatti, magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Suussa hajoavat tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia tabletteja.

14 x 1 (vain 1,5 mg:n suussa hajoavat tabletit), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 112 x 1 tablettia OPA/Al/PVC-foliokalvosta ja irti vedettävästä PET/Al-foliosta koostuvassa perforoidussa yksittäisannosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: +356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

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

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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 Farmacéutica, 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)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 751 1888

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.