

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar

Nimvastid 3 mg hårda kapslar

Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar

Nimvastid 6 mg hårda kapslar

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller rivastigminväterartratsalt ekvivalent med 1,5 mg rivastigmin.

Nimvastid 3 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller rivastigminväterartratsalt ekvivalent med 3 mg rivastigmin.

Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller rivastigminväterartratsalt ekvivalent med 4,5 mg rivastigmin.

Nimvastid 6 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller rivastigminväterartratsalt ekvivalent med 6 mg rivastigmin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Hårda kapslar

Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar

Vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med gul över- och underdel.

Nimvastid 3 mg hårda kapslar

Vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med orange över- och underdel.

Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar

Vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med brunröd överdel- och underdel.

Nimvastid 6 mg hårda kapslar

Vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med brunröd överdel och orange underdel.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom eller demens vid Parkinsons sjukdom. Diagnos skall ställas i enlighet med aktuella riktlinjer. Behandling med rivastigmin bör påbörjas endast om vårdgivare finns som kan övervaka patientens medicinering kontinuerligt.

### Dosering

Rivastigmin skall ges två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål. Kapslarna skall sväljas hela.

### Initialdos

1,5 mg två gånger dagligen.

### Dostitrering

Startdosen är 1,5 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökningar till 4,5 och senare till 6 mg två gånger dagligen skall likaledes grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och skall övervägas först efter åtminstone två veckors behandling på den tidigare dosnivån.

Om biverkningar (t ex illamående, kräkningar, buksmärtor eller aptitförlust), viktninskning eller försämring av extrapyramidala symtom (t ex tremor) hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererade dosnivå eller behandlingen kan behöva sättas ut.

### Underhållsdos

Den effektiva dosen är 3 till 6 mg två gånger dagligen; för att uppnå maximal behandlingseffekt skall patienten kvarstå på högsta väl tolererade dos. Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen.

Underhållsbehandling kan fortsätta så länge patienten har gynnsam effekt av behandlingen. Därför bör den kliniska nyttan av rivastigmin kontrolleras regelbundet, särskilt för patienter som behandlas med doser lägre än 3 mg två gånger dagligen. Har inte underhållsbehandlingen efter 3 månaders dosering gett patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt inte längre föreligger.

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt sågs större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt har inte studerats i placebokontrollerade studier under längre tid än 6 månader.

### Återinsättning

Ifall behandlingen avbryts i mer än tre dagar skall återinsättningen ske med 1,5 mg två gånger dagligen. Dostitrering skall sedan utföras som beskrivet ovan.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Nimvastid kapslar kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Nimvastid för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Frekvensen och graden av biverkningar ökar vanligen vid högre doser. Ifall behandlingen avbryts i fler än tre dagar, skall den återinsättas med 1,5 mg två gånger dagligen för att minska risken för biverkningar (t.ex. kräkningar).

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har utbredd allergisk dermatit rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Dostitrering: Biverkningar (t ex högt blodtryck och hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens och försämring av extrapyramidala symtom, särskilt tremor, hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom) har observerats kort efter dosökning. En dosminskning kan motverka detta. I annat fall, har rivastigmin satts ut (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda särskilt vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Uttorkning kan vara associerat med allvarlig utgång.

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt. Kolinesterashämmare inklusive rivastigmin har förknippats med viktnedgång hos dessa patienter. Patientens vikt bör kontrolleras under behandlingen.

Om kraftig kräkning uppstår i samband med rivastigminbehandling skall lämplig dosjustering göras enligt dosrekommendationerna i avsnitt 4.2. Några fall med kraftiga kräkningar var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.8). Detta verkar inträffa särskilt efter dosökning eller vid höga doser av rivastigmin.

Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Försiktighet skall iakttas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

Rivastigmin kan ge upphov till ökad magsyrasekretion. Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med aktivt magsår eller duodenalt sår eller patienter som är predisponerade för dessa tillstånd.

Kolinesterashämmare skall ges med försiktighet till patienter som har haft astma eller obstruktiv lungsjukdom.

Kolinomimetika kan inducera eller förvärra blåsobstruktion och kramper. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar.

Behandling med rivastigmin till patienter med svår demens vid Alzheimers sjukdom eller svår demens vid Parkinsons sjukdom, andra typer av demens eller andra typer av nedsatt minnesfunktion (t ex åldersrelaterad kognitiv nedsättning) har inte undersökts. Användning i dessa patientpopulationer rekommenderas därför inte.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera extrapyramidala symtom. Försämring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, onormal gång) och en ökad förekomst eller intensitet av tremor har observerats hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd har lett till att rivastigmin har satts ut i några fall (t ex utsättande pga tremor 1,7 % med rivastigmin mot 0 % för placebo). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa biverkningar.

#### Speciella patientgrupper

Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Nimvastid kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

Patienter som väger under 50 kg kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Rivastigmin är en kolinesterashämmare och kan därför förstärka effekterna av muskelavslappande medel av succinylkolintyp under narkos. Försiktighet rekommenderas därför vid val av anestesiläkemedel. Eventuell dosjustering eller tillfälligt avbrytande av behandlingen kan övervägas vid behov.

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga additiva effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iakttas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iakttas vid kombination av rivastigmin med torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och rivastigmin.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmins metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatale studier på råttor observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

Hos djur utsöndras rivastigmin i mjölk. Uppgift saknas om huruvida rivastigmin passerar över i modersmjölken. Kvinnor som tar rivastigmin bör därför inte amma.

##### Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är gastrointestinala och inkluderar illamående (38 %) och kräkning (23 %), särskilt under dositering. Kvinnliga patienter i kliniska studier drabbades oftare än manliga patienter av mag- tarmbiverkningar och viktninskning.

##### Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 och tabell 2 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har rapporterats från patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med rivastigmin.

**Tabell 1**

<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga	Anorexi

Vanliga Ingen känd frekvens	Minskad aptit Dehydrering
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Mardrömmar Agitation Förvirring Oro Sömlöshet Depression Hallucinationer Aggression, rastlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Tremor Synkope Krampanfall Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
<b>Hjärtat</b> Sällsynta Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens	Angina pectoris Hjärtarytmier (t ex bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer and takykardi) Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
<b>Blodkärl</b> Mycket sällsynta	Högt blodtryck
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Mag- och duodenal sår Gastrointestinala blödningar Pankreatit Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).
<b>Lever- och gallvägar</b> Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda levervärden Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hyperhidros Hudutslag Pruritus, utbredd allergisk dermatit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Trötthet och asteni Olustkänsla Fall
<b>Undersökningar</b> Vanliga	Viktninskning

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar som utförts med Parkinson-patienter med demens som behandlats med rivastigmin kapslar.

**Tabell 2**

<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga Vanliga	Minskad aptit Dehydrering
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga Vanliga Vanliga Valinga Valinga Ingen känd frekvens	Sömnlöshet Oro Rastlöshet Hallucination, visuell Depression Aggression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Valinga Valinga Mindre vanliga	Tremor Yrsel Sömnighet Huvudvärk Parkinsons sjukdom (försämring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Kugghjulsstelhet Dystoni
<b>Hjärtat</b> Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Bradykardi Förmaksflimmer Atrioventrikulärblock Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
<b>Blodkärl</b> Valinga Mindre valinga	Hypertoni Hypotension
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Saliv hypersekretion
<b>Lever och gallvägar</b> Ingen känd frekvens	Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga Ingen känd frekvens	Hyperhidros Utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Fall Trötthet och asteni Gångrubbing Parkinsonliknande gång

Tabell 3 visar patientantal och procent från en speciell 24 veckors klinisk prövning som utförts med rivastigmin hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom med biverkningar vilka kan tänkas reflektera försämring av parkinsonsymtom.

**Tabell 3**



<b>Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gångrubbning	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V\*.

## 4.9 Överdoser

### Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen..

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbningar inklusive magsmärtor, illamående, kräkningar och diarré, bradykardi, bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

I mer allvarliga fall kan nikotinliknande effekter utvecklas såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång.

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla.

### Behandling

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 1 timme och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att inga ytterligare rivastigmindoser ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Initialt bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolinergera nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin som frisätts av funktionellt intakta kolinergera neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinerget medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkolinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesteras-aktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med rivastigmin, var jämförbar med den som erhöles av AChE.

#### Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin har dokumenterats med tre oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som utvärderats med periodiska intervall under 6-månaders behandlingsperioder. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (Progressive Deterioration Scale, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomin etc att göra).

De studerade patienterna hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24.

Patienterna har poolats från två flexibla dosstudier av sammanlagt tre pivotala 26-veckors multicenterstudier på patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens. Andelen patienter som uppvisar ett kliniskt relevant svar på behandlingen redovisas i Tabell 4 nedan. Kliniskt relevant förbättring i dessa studier definierades främst som minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, förbättring på CIBIC-Plus och minst 10% förbättring på PDS.

I samma tabell ges ytterligare en definition av svar på behandlingen. Den sekundära definitionen på svar krävde minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, ingen försämring på CIBIC-Plus och ingen försämring på PDS. Genomsnittlig faktisk daglig dos för de patienter som svarat på behandlingen i 6–12 mg-gruppen, som motsvarade denna definition, var 9,3 mg. Det är viktigt att notera att skalorna som använts vid denna indikation varierar och att direkta jämförelser av resultaten för olika terapeutiska medel inte är giltiga.

**Tabell 4**

Mått på svar	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)			
	Avsedda att behandlas		Sist utförda observation	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs förbättring	21***	12	25***	12

CIBIC-Plus: förbättring	29***	18	32***	19
PDS: förbättring med minst 10%	26***	17	30***	18
Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog utan försämring på CIBIC-Plus and PDS	10*	6	12**	6

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

#### Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i tabell 5 nedan: ADASCog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabell 5**

Demens vid Parkinsons sjukdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO population</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd mot placebo		2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>
<b>ITT - LOCF population</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd mot placebo		3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>

1 Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

2 Medelvärden, kategorisk analys utförd med användning av van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Trots att effekt kunde visas vid behandling av hela studiepopulationen, finns data som visade på effektivare behandling hos en subgrupp jämförd med placebo mot måttligt svår demens vid Parkinsons sjukdom. På samma sätt sågs en större behandlingseffekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se tabell 6).

**Tabell 6**

Demens vid Parkinsons	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
-----------------------	----------	----------	----------	----------

Sjukdom	Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo
	<b>Patienter med visuella hallucinationer</b>		<b>Patienter utan visuella hallucinationer</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Utgångsläge ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd med placebo	4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Patienter med måttligt svår demens (MMSE 10-17)</b>		<b>Patienter med lindrig demens (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Utgångsvärde ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd med placebo	4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivastigmin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmins interaktion med målenzymet ökar biotillgängligheten cirka 1,5 gång mer än förväntat på grundval av dosökningen. Den absoluta biotillgängligheten efter en dos om 3 mg är cirka 36% ± 13%. Administrering av rivastigmin tillsammans med föda fördröjer absorptionen (t<sub>max</sub>) med 1,5 timme och sänker C<sub>max</sub> samt ökar AUC med cirka 30%.

### Distribution

Proteinbindningen för rivastigmin är cirka 40%. Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

### Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning (halveringstid i plasma cirka 1 timme), via kolinesteras-medierad hydrolys till den dekarbamylerade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylkolinesteras *in vitro* (<10%).

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för

rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

#### Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av <sup>14</sup>C-märkt rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (> 90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamyletrade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

#### Äldre

Rivastigmins biotillgänglighet är högre hos äldre patienter än hos yngre, friska frivilliga försökspersoner. Studier utförda på Alzheimer-patienter mellan 50 och 92 års ålder visar ingen förändring av biotillgängligheten med stigande ålder.

#### Nedsatt leverfunktion

C<sub>max</sub> hos rivastigmin var cirka 60% högre och AUC var mer än två gånger så hög hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion än hos friska personer.

#### Nedsatt njurfunktion

C<sub>max</sub> och AUC för rivastigmin var mer än två gånger så höga hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som hos friska personer; emellertid observerades inga förändringar i C<sub>max</sub> och AUC hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsstudier med upprepade doser till råttor, mus och hund visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Det går inte att få någon uppfattning om säkerhetsmarginalen för människa med utgångspunkt från de djurstudier som genomförts.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en dos 10<sup>4</sup> gånger högre än maximal klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller gentoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råttor vid den maximalt tolererade dosen, även om exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var lägre än den humana exponeringen. Efter normalisering till kroppsytan var exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter ungefär lika med den maximala rekommenderade humana dygnsdosen om 12 mg/dag. Vid jämförelse på dosnivå, uppnåddes en ca 6 gånger högre exponering hos djur vid den maximala humana dosen.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjölken hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med han- och honråttor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldragenerationen eller hos avkomman.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa  
Hypromellos  
Kiseldioxid kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

#### Kapselns skal

##### *Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Gelatin

##### *Nimvastid 3 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Gelatin

##### *Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Gelatin

##### *Nimvastatin 6 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Gelatin

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistarförpackning (PVC/PVDC/Al-folie): 14 (endast för 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eller 112 hårda kapslar i en kartong. HDPE-burk: 200 eller 250 hårda kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

### Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar

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

### Nimvastid 3 mg hårda kapslar

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

### Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar

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

### Nimvastid 6 mg hårda kapslar

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

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 maj 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 16 januari 2014

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.





## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 1,5 mg munsönderfallande tabletter  
Nimvastid 3 mg munsönderfallande tabletter  
Nimvastid 4,5 mg munsönderfallande tabletter  
Nimvastid 6 mg munsönderfallande tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Nimvastid 1,5 mg munsönderfallande tabletter  
Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätetartratsalt ekvivalent med 1,5 mg rivastigmin.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje munsönderfallande tablett innehåller 5,25 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätetartratsalt ekvivalent med 3 mg rivastigmin.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje munsönderfallande tablett innehåller 10,5 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätetartratsalt ekvivalent med 4,5 mg rivastigmin.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje munsönderfallande tablett innehåller 15,75 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätetartratsalt ekvivalent med 6 mg rivastigmin.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje munsönderfallande tablett innehåller 21 µg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Munsönderfallande tabletter

Tabletterna är runda och vita.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår Alzheimers demens.

Symtomatisk behandling av lätt till måttligt svår demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom eller demens vid Parkinsons sjukdom. Diagnos skall ställas i enlighet med aktuella riktlinjer. Behandling med rivastigmin bör påbörjas endast om vårdgivare finns som kan övervaka patientens medicinering kontinuerligt.

### Dosering

Rivastigmin skall ges två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål.

Nimvastid munsönderfallande tablett ska placeras i munnen där den snabbt löses upp i saliven, för att lätt kunna sväljas ned. Borttagande av den intakta munsönderfallande tablett från munnen är svårt. Eftersom den munsönderfallande tablett är skör, bör den tas direkt efter att blistret har öppnats.

Rivastigmin munsönderfallande tablett är bioekvivalent mot rivastigmin kapslar, med likartad absorptions hastighet och absorptionsgrad. Den har samma dosering och administreringsfrekvens som rivstigmin kapslar. Rivastigmin munsönderfallande tablett kan användas som ett alternativ till rivstigmin kapslar.

### Initialdos

1,5 mg två gånger dagligen.

### Dostitrering

Startdosen är 1,5 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökningar till 4,5 och senare till 6 mg två gånger dagligen skall likaledes grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och skall övervägas först efter åtminstone två veckors behandling på den tidigare dosnivån.

Om biverkningar (t ex illamående, kräkningar, buksmärtor eller aptitförlust), viktminskning eller försämring av extrapyramidala symtom (t ex tremor) hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererade dosnivå eller behandlingen kan behöva sättas ut.

### Underhållsdos

Den effektiva dosen är 3 till 6 mg två gånger dagligen; för att uppnå maximal behandlingseffekt skall patienten kvarstå på högsta väl tolererade dos. Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen.

Underhållsbehandling kan fortsätta så länge patienten har gynnsam effekt av behandlingen. Därför bör den kliniska nyttan av rivastigmin kontrolleras regelbundet, särskilt för patienter som behandlas med doser lägre än 3 mg två gånger dagligen. Har inte underhållsbehandlingen efter 3 månaders dosering gett patienten en fördelaktig utveckling av demenssymtomen skall behandlingen sättas ut. Utsättande bör också övervägas när terapeutisk effekt inte längre föreligger.

Det individuella svaret på rivastigmin går inte att förutsäga. Emellertid kunde bättre behandlingseffekt ses hos patienter med Parkinsons sjukdom med måttligt svår demens. På samma sätt sågs större effekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt har inte studerats i placebokontrollerade studier under längre tid än 6 månader.

### Återinsättning

Ifall behandlingen avbryts i mer än tre dagar skall återinsättningen ske med 1,5 mg två gånger dagligen. Dostitrering skall sedan utföras som beskrivet ovan.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av ökad exponering i denna population bör dock rekommendationer om dostitrering med hänsyn till individuell fördragbarhet följas noga eftersom patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller

leverfunktion kan uppleva fler dosberoende biverkningar. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Nimvastid munsönderfallande tabletter kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Nimvastid för en pediatrisk population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karbamatderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Frekvensen och graden av biverkningar ökar vanligen vid högre doser. Ifall behandlingen avbryts i fler än tre dagar, skall den återinsättas med 1,5 mg två gånger dagligen för att minska risken för biverkningar (t.ex. kräkningar).

Hudreaktioner på applikationsstället kan förekomma med rivastigmin plåster och är vanligtvis milda eller måttliga i intensitet. Reaktionerna i sig är inte en indikation på sensibilisering, men användning av rivastigmin plåster kan dock leda till allergisk kontaktdermatit.

Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om reaktioner vid applikationsstället sprids utanför plåstrets storlek, om tecken på en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. ökande erytem, ödem, papler, vesikler) och om symtomen inte förbättras signifikant inom 48 timmar efter avlägsnande av plåstret. I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter som utvecklar reaktioner på applikationsstället som tyder på allergisk kontaktdermatit med rivastigmin plåster och som fortfarande är i behov av rivastigminbehandling bör endast övergå till oralt rivastigmin efter negativt allergitest och under noggrann medicinsk övervakning. Det är möjligt att vissa patienter som sensibiliserats för rivastigmin efter exponering av rivastigmin plåster inte kan ta rivastigmin i någon form.

Efter marknadsgodkännande har utbredd allergisk dermatit rapporterats hos patienter efter användning av rivastigmin oavsett administreringsväg (oral, transdermal). I dessa fall skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Patienter och vårdgivare skall meddelas i enlighet därmed.

Dostitrering: Biverkningar (t ex högt blodtryck och hallucinationer hos patienter med Alzheimers demens och försämring av extrapyramidala symtom, särskilt tremor, hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom) har observerats kort efter dosökning. En dosminskning kan motverka detta. I annat fall, har rivastigmin satts ut (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala störningar såsom illamående, kräkningar och diarré är dosrelaterade och kan uppträda särskilt vid påbörjande av behandling och/eller vid dosökning (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar uppträder oftare hos kvinnor. Patienter som uppvisar tecken eller symtom på dehydrering på grund av kräkningar eller diarré under längre tid kan ges vätska intravenöst och dosen reduceras, alternativt kan behandlingen helt sättas ut, om symtomen upptäcks och behandlas omedelbart. Uttorkning kan vara associerat med allvarlig utgång.

Patienter med Alzheimers sjukdom kan gå ner i vikt. Kolinesterashämmare inklusive rivastigmin har förknippats med viktnedgång hos dessa patienter. Patientens vikt bör kontrolleras under behandlingen.

Om kraftig kräkning uppstår i samband med rivastigminbehandling skall lämplig dosjustering göras enligt dosrekommendationerna i avsnitt 4.2. Några fall med kraftiga kräkningar var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.8). Detta verkar inträffa särskilt efter dosökning eller vid höga doser av rivastigmin.

Rivastigmin kan orsaka bradykardi vilket utgör en riskfaktor för torsades de pointes, främst hos patienter med riskfaktorer. Försiktighet rekommenderas för patienter med högre risk att utveckla torsades de pointes, till exempel de med okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier, en predisposition för hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig användning av läkemedel som är kända för att inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Försiktighet skall iaktas när rivastigmin ges till patienter med sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome) eller överledningsfel (sinoatrialt block, AV-block) (se avsnitt 4.8).

Rivastigmin kan ge upphov till ökad magsyrasekretion. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med aktivt magsår eller duodenalt sår eller patienter som är predisponerade för dessa tillstånd.

Kolinesterashämmare skall ges med försiktighet till patienter som har haft astma eller obstruktiv lungsjukdom.

Kolinomimetika kan inducera eller förvärra blåsobstruktion och kramper. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för dessa sjukdomar.

Behandling med rivastigmin till patienter med svår demens vid Alzheimers sjukdom eller svår demens vid Parkinsons sjukdom, andra typer av demens eller andra typer av nedsatt minnesfunktion (t ex åldersrelaterad kognitiv nedsättning) har inte undersökts. Användning i dessa patientpopulationer rekommenderas därför inte.

Likt andra kolinomimetika kan rivastigmin förvärra eller inducera extrapyramidala symtom. Försämring (inklusive bradykinesi, dyskinesi, onormal gång) och en ökad förekomst eller intensitet av tremor har observerats hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd har lett till att rivastigmin har satts ut i några fall (t ex utsättande pga tremor 1,7 % med rivastigmin mot 0 % för placebo). Klinisk övervakning rekommenderas för dessa biverkningar.

#### Speciella patientgrupper

Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- eller leverfunktion kan uppleva fler biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2). Rekommendationer om dositering med hänsyn till individuell fördragbarhet måste följas noga. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Nimvastid kan emellertid användas av denna patientgrupp under förutsättning att noggrann övervakning sker.

Patienter som väger under 50 kg kan uppleva fler biverkningar, och behandlingen kan behöva sättas ut på grund av biverkningar.

#### Nimvastid innehåller sorbitol (E420)

Hänsyn bör tas till den additiva effekten av samtidigt administrerade läkemedel innehållande sorbitol (eller fruktos) samt intag av sorbitol (eller fruktos) från kosten.

Innehållet av sorbitol i läkemedel för oral användning kan påverka biotillgängligheten för andra läkemedel för oral användning som administreras samtidigt.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Rivastigmin är en kolinesterashämmare och kan därför förstärka effekterna av muskelavslappnande medel av succinylkolintyp under narkos. Försiktighet rekommenderas därför vid val av

anestesiläkemedel. Eventuell dosjustering eller tillfälligt avbrytande av behandlingen kan övervägas vid behov.

På grund av dess farmakodynamiska effekter och möjliga additiva effekter bör rivastigmin inte ges samtidigt som andra kolinomimetika. Rivastigmin kan också påverka aktiviteten hos antikolinergika (t.ex. oxybutynin, tolterodin).

Additiva effekter som leder till bradykardi (vilket kan resultera i synkope) har rapporterats vid kombinerad användning av olika betablockerare (inklusive atenolol) och rivastigmin. Kardiovaskulära betablockerare förväntas vara associerade med högst risk, men rapporter har också inkommit för patienter som använt andra betablockerare. Försiktighet ska därför iakttagas när rivastigmin kombineras med betablockerare samt även andra medel som kan orsaka bradykardi (t.ex. klass III antiarytmika, kalciumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Eftersom bradykardi utgör en riskfaktor för torsades de pointes, ska försiktighet iakttagas vid kombination av rivastigmin med torsades de pointes-inducerande läkemedel såsom antipsykotika dvs. vissa fentiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin och moxifloxacin. Klinisk övervakning (EKG) kan också vara nödvändig.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan rivastigmin och digoxin, warfarin, diazepam eller fluoxetin i studier på friska frivilliga försökspersoner. Den warfarininducerade förlängningen av protrombintiden påverkas inte av rivastigmin. Inga ogynnsamma effekter på hjärtats retledningssystem observerades efter samtidig administrering av digoxin och rivastigmin.

Metaboliska läkemedelsinteraktioner förefaller osannolika med tanke på rivastigmens metabolism, även om rivastigmin kan hämma butyrylkolinesteras-medierad metabolism hos andra substanser.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Rivastigmin och/eller dess metaboliter passerar placentan hos dräktiga djur. Uppgift saknas om huruvida detta sker hos människa. Data saknas från behandling av gravida kvinnor. I peri/postnatala studier på råtta observerades en förlängd dräktighetstid. Rivastigmin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

Hos djur utsöndras rivastigmin i mjölk. Uppgift saknas om huruvida rivastigmin passerar över i modersmjölken. Kvinnor som tar rivastigmin bör därför inte amma.

##### Fertilitet

Inga negativa effekter av rivastigmin har observerats på fertilitet eller fortplantningsförmåga hos råtta (se avsnitt 5.3). Det finns inga kända effekter av rivastigmin på fertilitet hos människa.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Alzheimers sjukdom kan ge upphov till successiv nedsättning av förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Rivastigmin kan dessutom orsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökning. Rivastigmin har följaktligen mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Därför bör patienter med demens som tar rivastigmin regelbundet bedömas av behandlande läkare med avseende på förmåga att framföra fordon eller arbeta med komplicerade maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är gastrointestinala och inkluderar illamående (38 %) och kräkning (23 %), särskilt under dositering. Kvinnliga patienter i kliniska studier drabbades oftare än manliga patienter av mag- tarmbiverkningar och viktninskning.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 och tabell 2 anges utifrån organsystemklass och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har rapporterats från patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med rivastigmin.

**Tabell 1**

<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket sällsynta	Urinvägsinfektion
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Anorexi Minskad aptit Dehydrering
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Mardrömmar Agitation Förvirring Oro Sömlöshet Depression Hallucinationer Aggression, rastlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Tremor Synkope Krampanfall Extrapyramidala symtom (inklusive försämring av Parkinsons sjukdom)
<b>Hjärtat</b> Sällsynta Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens	Angina pectoris Hjärtarytmier (t ex bradykardi, atrioventrikulärblock, förmaksflimmer and takykardi) Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
<b>Blodkärl</b> Mycket sällsynta	Högt blodtryck
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Mag- och duodenal sår Gastrointestinala blödningar Pankreatit Vissa fall med kraftig kräkning var förenade med esofagusruptur (se avsnitt 4.4).

<b>Lever- och gallvägar</b> Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda levervärden Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hyperhidros Hudutslag Pruritus, utbredd allergisk dermatit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Trötthet och asteni Olustkänsla Fall
<b>Undersökningar</b> Vanliga	Viktminskning

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar som utförts med Parkinson-patienter med demens som behandlats med rivastigmin kapslar.

**Tabell 2**

<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga Vanliga	Minskad aptit Dehydrering
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga Vanliga Vanliga Valinga Valinga Ingen känd frekvens	Sömlöshet Oro Rastlöshet Hallucination, visuell Depression Aggression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Valinga Valinga Mindre vanliga	Tremor Yrsel Sömnighet Huvudvärk Parkinsons sjukdom (försämring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Kugghjulsstelhet Dystoni
<b>Hjärtat</b> Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Bradykardi Förmaksflimmer Atrioventrikulärblock Sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
<b>Blodkärl</b> Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni Hypotension
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Illamående Kräkning Diarré Buksmärtor och dyspepsi Saliv hypersekretion

<b>Lever och gallvägar</b> Ingen känd frekvens	Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga Ingen känd frekvens	Hyperhidros Utbredd allergisk dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Fall Trötthet och asteni Gångrubbing Parkinsonliknande gång

Tabell 3 visar patientantal och procent från en speciell 24 veckors klinisk prövning som utförts med rivastigmin hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom med biverkningar vilka kan tänkas reflektera försämring av parkinsonsymtom.

**Tabell 3**

<b>Biverkningar som kan reflektera försämring av parkinsonsymtom hos patienter med demens vid Parkinsons sjukdom</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Totala antalet patienter studerade	362 (100)	179 (100)
Totala antalet patienter med biverkningar	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sjukdom (försämring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Saliv hypersekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Rörelserubbning	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Gångrubbing	5 (1,4)	0
Muskelstelhet	1 (0,3)	0
Balanssvårigheter	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletal stelhet	3 (0,8)	0
Stelhet	1 (0,3)	0
Motorisk dysfunktion	1 (0,3)	0

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V\*.

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inte gett upphov till några kliniska symtom och nästan samtliga patienter fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timmar efter överdoseringen.

Kolinerg toxicitet har rapporterats med muskarina symtom som observeras vid måttliga förgiftningar såsom mios, rodnad, matsmältningsrubbingar inklusive magsmärta, illamående, kräkningar och



diarré, bradykardi, bronkospasm och ökad bronkiell sekretion, hyperhidros, ofrivillig urinering och/eller defekation, tårflöde, hypotension och hypersalivering.

I mer allvarliga fall kan nikotinliknande effekter utvecklas såsom muskelsvaghet, fascikulationer, kramper och andningsstillestånd med möjlig dödlig utgång.

Efter marknadsgodkännandet har det dessutom förekommit fall av yrsel, tremor, huvudvärk, sömnhet, förvirringstillstånd, högt blodtryck, hallucinationer och sjukdomskänsla.

### Hantering

Eftersom rivastigmin har en halveringstid i plasma på cirka 1 timme och en acetylkolinesterashämmande duration på cirka 9 timmar rekommenderas i fall av asymtomatisk överdos att inga ytterligare rivastigmindoser ges under de närmaste 24 timmarna. Om kraftigt illamående och kräkningar uppträder i samband med överdosering bör behandling med antiemetika övervägas. Symtomatisk behandling av andra biverkningar ges efter behov.

Vid kraftig överdosering kan atropin ges. Initialt bör 0,03 mg/kg atropinsulfat ges intravenöst och påföljande doser bestäms med ledning av det kliniska svaret. Skopolamin som antidot rekommenderas inte.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA03.

Rivastigmin är en acetyl- och butyrylkolinesterashämmare av karbamattyp, som antas underlätta den kolineriga nervtransmissionen genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin som frisätts av funktionellt intakta kolineriga neuron. Behandling med rivastigmin kan alltså ha gynnsam effekt på sådana kolinerigt medierade kognitiva brister som förekommer vid demens vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Rivastigmin interagerar med sina målenzym genom att bilda ett kovalent bundet komplex som temporärt inaktiverar enzymen. En peroral dos på 3 mg till friska unga män minskar acetylkolinesteras(AChE)aktiviteten i liquor med cirka 40% inom de första 1,5 timmarna efter administrering. Enzymaktiviteten återgår till baseline cirka 9 timmar efter det att maximal hämning uppnåtts. Hos Alzheimer-patienter var den rivastigmininducerade hämningen av AChE i liquor dosberoende upp till 6 mg två gånger dagligen, vilket är den högsta dos som testats. Hämning av butyrylkolinesteras-aktiviteten i liquor hos 14 Alzheimer-patienter behandlade med rivastigmin, var jämförbar med den som erhöles av AChE.

### Kliniska studier vid Alzheimers demens

Effekten av rivastigmin har dokumenterats med tre oberoende, områdesspecifika skattningsskalor, som utvärderats med periodiska intervall under 6-månaders behandlingsperioder. Dessa skattningsskalor inbegriper ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ett funktionsbaserat mått på kognitiv förmåga), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattande allmän bedömning av patienten som görs av läkaren och som inkluderar vårdgivarens uppfattning) och PDS (Progressive Deterioration Scale, en av vårdgivaren utförd bedömning av hur patienten klarar vardagsbestyr, personlig hygien, intag av föda, på- och avklädning, hushållsgöromål som inköp, bibehållen förmåga att orientera sig i omgivningarna liksom även deltagande i aktiviteter som har med ekonomin etc att göra).

De studerade patienterna hade MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24.

Patienterna har poolats från två flexibla dosstudier av sammanlagt tre pivotala 26-veckors multicenterstudier på patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens. Andelen patienter som

uppvisar ett kliniskt relevant svar på behandlingen redovisas i Tabell 4 nedan. Kliniskt relevant förbättring i dessa studier definierades främst som minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, förbättring på CIBIC-Plus och minst 10% förbättring på PDS.

I samma tabell ges ytterligare en definition av svar på behandlingen. Den sekundära definitionen på svar krävde minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog, ingen försämring på CIBIC-Plus och ingen försämring på PDS. Genomsnittlig faktisk daglig dos för de patienter som svarat på behandlingen i 6–12 mg-gruppen, som motsvarade denna definition, var 9,3 mg. Det är viktigt att notera att skalorna som använts vid denna indikation varierar och att direkta jämförelser av resultaten för olika terapeutiska medel inte är giltiga.

**Tabell 4**

Mått på svar	Patienter med kliniskt signifikant svar (%)			
	Avsedda att behandlas		Sist utförda observation	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: minst 4 poängs förbättring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: förbättring	29***	18	32***	19
PDS: förbättring med minst 10%	26***	17	30***	18
Minst 4 poängs förbättring på ADAS-Cog utan försämring på CIBIC-Plus and PDS	10*	6	12**	6

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

#### Kliniska studier på demens vid Parkinsons sjukdom

Effekten av rivastigmin på demens vid Parkinsons sjukdom har visats i en 24 veckors multicenter, dubbelblind, placebo kontrollerad grundstudie och i efterföljande 24 veckors öppen förlängningsstudie. Patienterna som ingick i studien hade ett MMSE (Mini-Mental State Examination) poäng mellan 10–24. Effekt fastställdes genom två oberoende skattningsskalor som utvärderades vid regelbundna intervall under den 6 månader långa behandlingen som visas i tabell 5 nedan: ADAS-Cog, ett mått på kognitiva funktioner och det globala måttet ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabell 5**

Demens vid Parkinsons sjukdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO population</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd mot placebo		2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>

<b>ITT - LOCF population</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Utgångsvärde, medelvärde ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd mot placebo		3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>

1 Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

2 Medelvärden, kategorisk analys utförd med användning av van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Trots att effekt kunde visas vid behandling av hela studiepopulationen, finns data som visade på effektivare behandling hos en subgrupp jämförd med placebo mot måttligt svår demens vid Parkinsons sjukdom. På samma sätt sågs en större behandlingseffekt hos patienter med Parkinsons sjukdom med visuella hallucinationer (se tabell 6).

**Tabell 6**

<b>Demens vid Parkinsons Sjukdom</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Patienter med visuella hallucinationer</b>		<b>Patienter utan visuella hallucinationer</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Utgångsläge ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd med placebo		4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>
	<b>Patienter med måttligt svår demens (MMSE 10-17)</b>		<b>Patienter med lindrig demens (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Utgångsvärde ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Förändring, medelvärde vid 24 veckor ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Justerad behandlingsskillnad p-värde jämförd med placebo		4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>

1 Baserat på ANCOVA med behandling och land som faktorer och ADAS-Cog vid baslinjen, som kovariat. En ändring i positiv riktning tyder på förbättring.

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivastigmin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers demens och för behandling av demens hos patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Rivastigmin munsönderfallande tablett är bioekvivalent mot rivastigmin kapslar, med likartad absorptions hastighet och absorptionsgrad. Rivastigmin munsönderfallande tabletter kan användas som ett alternativ till rivstigmin kapslar.

### Absorption

Rivastigmin absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 1 timme. Till följd av rivastigmins interaktion med målenzymet ökar biotillgängligheten cirka 1,5 gång mer än förväntat på grundval av dosökningen. Den absoluta biotillgängligheten efter en dos om 3 mg är cirka 36% ± 13%. Administrering av rivastigmin tillsammans med föda fördröjer absorptionen ( $t_{max}$ ) med 1,5 timme och sänker  $C_{max}$  samt ökar AUC med cirka 30%.

### Distribution

Proteinbindningen för rivastigmin är cirka 40%. Den passerar lätt blod-hjärnbarriären och har en skenbar distributionsvolym mellan 1,8 och 2,7 l/kg.

### Metabolism

Rivastigmin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning (halveringstid i plasma cirka 1 timme), via kolinesteras-medierad hydrolys till den dekarbamylerade metaboliten. Denna metabolit uppvisar minimal hämning av acetylkolinesteras *in vitro* (<10%).

Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen farmakokinetisk interaktion med läkemedel som metaboliseras via följande cytokromisoenzymer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, or CYP2B6. Enligt djurstudier är de huvudsakliga isoenzymerna i cytokrom P450-systemet endast i liten omfattning involverade i rivastigmins metabolism. Total plasma clearance för rivastigmin var cirka 130 l/timme efter en 0,2 mg intravenös dos och minskade till 70 l/timme efter en 2,7 mg intravenös dos.

### Eliminering

Rivastigmin återfinns inte i urin i oförändrad form. Metaboliterna elimineras huvudsakligen renalt. Efter administrering av  $^{14}C$ -märkt rivastigmin observerades snabb och närmast fullständig elimination via njurarna (> 90%) inom 24 timmar. Mindre än 1% av given dos återfinns i avföringen. Rivastigmin eller den dekarbamylerade metaboliten ackumuleras ej hos patienter med Alzheimers sjukdom.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att nikotinanvändning ökar oralt clearance för rivastigmin med 23% hos patienter med Alzheimers sjukdom (n=75 rökare och 549 icke-rökare) efter orala kapseldoser av rivastigmin upp till 12 mg/dag.

### Äldre

Rivastigmins biotillgänglighet är högre hos äldre patienter än hos yngre, friska frivilliga försökspersoner. Studier utförda på Alzheimer-patienter mellan 50 och 92 års ålder visar ingen förändring av biotillgängligheten med stigande ålder.

### Nedsatt leverfunktion

$C_{max}$  hos rivastigmin var cirka 60% högre och AUC var mer än två gånger så hög hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion än hos friska personer.

### Nedsatt njurfunktion

$C_{max}$  och AUC för rivastigmin var mer än två gånger så höga hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som hos friska personer; emellertid observerades inga förändringar i  $C_{max}$  och AUC hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser till råtta, mus och hund visade enbart på effekter orsakade av en förhöjd farmakologisk aktivitet. Ingen toxisk påverkan på målorgan observerades. Det går inte att få någon uppfattning om säkerhetsmarginalen för människa med utgångspunkt från de djurstudier som genomförts.

Rivastigmin uppvisade ingen mutagenicitet i ett standardbatteri av tester *in vitro* och *in vivo* förutom i ett test för kromosomskador på humana perifera lymfocyter vid en dos  $10^4$  gånger högre än maximal klinisk exponering. Mikronucleus test *in vivo* var negativt. Den huvudsakliga metaboliten NAP226-90 uppvisade inte heller gentoxisk potential.

Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier på möss och råtta vid den maximalt tolererade dosen, även om exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter var lägre än den humana exponeringen. Efter normalisering till kroppsytan var exponeringen för rivastigmin och dess metaboliter ungefär lika med den maximala rekommenderade humana dygnsdosen om 12 mg/dag. Vid jämförelse på dosnivå, uppnåddes en ca 6 gånger högre exponering hos djur vid den maximala humana dosen.

Rivastigmin passerar till placentan och utsöndras i bröstmjolk hos djur. Perorala studier på dräktiga råttor och kaniner tyder inte på någon risk för teratogen effekt av rivastigmin. I perorala studier med han- och honråttor observerades inga negativa effekter av rivastigmin på fertilitet eller fortplantningsförmåga varken hos föräldragenerationen eller hos avkomman.

En risk för lätt ögon-/slemhinneirritation av rivastigmin har identifierats i en studie på kanin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol  
Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa  
Spearmint smak (Pepparmyntolja, majs maltodextrin)  
Pepparmint smak (maltodextrin, arabiskt gummi, sorbitol, åkermyntaolja, L-mentol)  
Krospovidon  
Kalciumsilikat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

14 x 1 (endast för 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eller 112 x 1 tablett i perforerade endosblister av OPA/Al/PVC blister och PET/Al avtagbart folie:

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Nimvastid 1,5 mg munsönderfallande tablett

14 x 1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/026

28 x 1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/027

30 x 1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/028

56 x 1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/029

60 x 1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/030

112 x 1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/031

### Nimvastid 3 mg munsönderfallande tablett

28 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/032

30 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/033

56 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/034

60 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/035

112 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/036

### Nimvastid 4,5 mg munsönderfallande tablett

28 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/037

30 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/038

56 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/039

60 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/040

112 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/041

### Nimvastid 6 mg munsönderfallande tablett

28 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/042

30 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/043

56 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/044

60 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/045

112 x 1 munsönderfallande tablett:EU/1/09/525/046

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det senaste godkännandet: 11 maj 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 16 januari 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR BLISTER OCH BURK - ETIKETT FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller rivastigminväteratrat ekvivalent med 1,5 mg rivastigmin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

Blister

14 hårda kapslar

28 hårda kapslar

30 hårda kapslar

56 hårda kapslar

60 hårda kapslar

112 hårda kapslar

Burk

200 hårda kapslar

250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Sväljs hela utan att krossas eller öppnas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 1,5 mg (endast på kartong)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på kartong)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

(endast på kartong)

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR BLISTER OCH BURK - ETIKETT FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Nimvastid 3 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller rivastigminväteratrat ekvivalent med 3 mg rivastigmin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Hård kapsel

Blister

28 hårda kapslar

30 hårda kapslar

56 hårda kapslar

60 hårda kapslar

112 hårda kapslar

Burk

200 hårda kapslar

250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Sväljs hela utan att krossas eller öppnas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 3 mg (endast på kartong)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på kartong)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN



NN

(endast på kartong)

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 3 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR BLISTER OCH BURK - ETIKETT FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller rivastigminväteratrat ekvivalent med 4,5 mg rivastigmin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

Blister

28 hårda kapslar

30 hårda kapslar

56 hårda kapslar

60 hårda kapslar

112 hårda kapslar

Burk

200 hårda kapslar

250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Sväljs hela utan att krossas eller öppnas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 4,5 mg (endast på kartong)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på kartong)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN

NN

(endast på kartong)

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR BLISTER OCH BURK - ETIKETT FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 6 mg hårda kapslar  
rivastigmin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller rivastigminvätetartat ekvivalent med 6 mg rivastigmin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

Blister

28 hårda kapslar

30 hårda kapslar

56 hårda kapslar

60 hårda kapslar

112 hårda kapslar

Burk

200 hårda kapslar

250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Sväljs hela utan att krossas eller öppnas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28 hårda kapslar: EU/1/09/525/020

30 hårda kapslar: EU/1/09/525/021

56 hårda kapslar: EU/1/09/525/022

60 hårda kapslar: EU/1/09/525/023

112 hårda kapslar: EU/1/09/525/024

200 hårda kapslar: EU/1/09/525/050

250 hårda kapslar: EU/1/09/525/025

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 6 mg (endast på kartong)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på kartong)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



(endast på kartong)

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 6 mg hårda kapslar

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nimvastid 1,5 mg munsönderfallande tablett

rivastigmin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminväteratrat ekvivalent med 1,5 mg rivastigmin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sorbitol (E420).

Läs bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

14x1 munsönderfallande tablett

28x1 munsönderfallande tablett

30x1 munsönderfallande tablett

56x1 munsönderfallande tablett

60x1 munsönderfallande tablett

112x1 munsönderfallande tablett

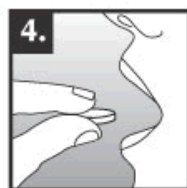
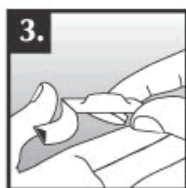
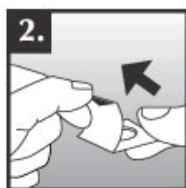
#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Hantera inte tablettens med blöta händer då tablettens kan lösas upp.

1. Håll i blisterremsans kanter och lösgör en blistercell från resten av remsan genom att försiktigt riva loss den längs med perforeringen.
2. Lyft upp kanten på folien och dra av folien helt och hållet.
3. Tippa ut tablettens i din hand.
4. Placera tablettens på tungan genast efter att du har avlägsnat den från förpackningen.



Lös upp tablettens i munnen och svälj med eller utan vatten.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

14x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/026  
28x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/027  
30x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/028  
56x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/029  
60x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/030  
112x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/031

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 1,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 1,5 mg munsönderfallande tablett

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

1. Riv av
2. Dra av

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nimvastid 3 mg munsönderfallande tabletter

rivastigmin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätartrat ekvivalent med 3 mg rivastigmin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sorbitol (E420).

Läs bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28x1 munsönderfallande tablett

30x1 munsönderfallande tablett

56x1 munsönderfallande tablett

60x1 munsönderfallande tablett

112x1 munsönderfallande tablett

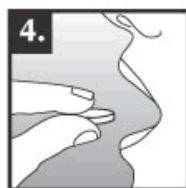
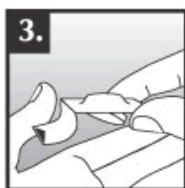
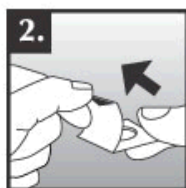
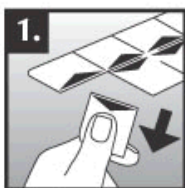
#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Hantera inte tablettens med blöta händer då tablettens kan lösas upp.

1. Håll i blisterremsans kanter och lösgör en blistercell från resten av remsan genom att försiktigt riva loss den längs med perforeringen.
2. Lyft upp kanten på folien och dra av folien helt och hållet.
3. Tippa ut tablettens i din hand.
4. Placera tablettens på tungan genast efter att du har avlägsnat den från förpackningen.



Lös upp tablettens i munnen och svälj med eller utan vatten.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/032  
30x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/033  
56x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/034  
60x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/035  
112x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/036

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 3 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**



Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 3 mg munsönderfallande tablett

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

1. Riv av
2. Dra av

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nimvastid 4,5 mg munsönderfallande tablett

rivastigmin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätartrat ekvivalent med 4,5 mg rivastigmin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sorbitol (E420).

Läs bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28x1 munsönderfallande tablett

30x1 munsönderfallande tablett

56x1 munsönderfallande tablett

60x1 munsönderfallande tablett

112x1 munsönderfallande tablett

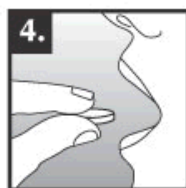
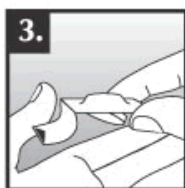
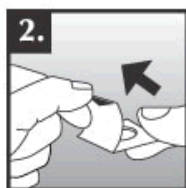
#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Hantera inte tablettens med blöta händer då tablettens kan lösas upp.

1. Håll i blisterremsans kanter och lösgör en blistercell från resten av remsan genom att försiktigt riva loss den längs med perforeringen.
2. Lyft upp kanten på folien och dra av folien helt och hållet.
3. Tippa ut tablettens i din hand.
4. Placera tablettens på tungan genast efter att du har avlägsnat den från förpackningen.



Lös upp tablettens i munnen och svälj med eller utan vatten.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/037  
30x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/038  
56x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/039  
60x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/040  
112x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/041

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 4,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 4,5 mg munsönderfallande tablett

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

1. Riv av
2. Dra av

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nimvastid 6 mg munsönderfallande tabletter

rivastigmin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller rivastigminvätartrat ekvivalent med 6 mg rivastigmin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sorbitol (E420).

Läs bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Munsönderfallande tablett

28x1 munsönderfallande tablett

30x1 munsönderfallande tablett

56x1 munsönderfallande tablett

60x1 munsönderfallande tablett

112x1 munsönderfallande tablett

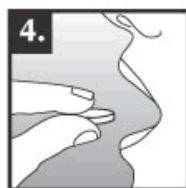
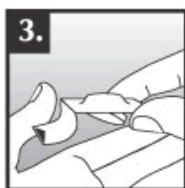
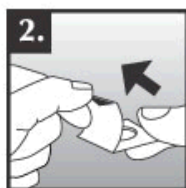
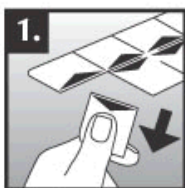
#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Hantera inte tablettens med blöta händer då tablettens kan lösas upp.

1. Håll i blisterremsans kanter och lösgör en blistercell från resten av remsan genom att försiktigt riva loss den längs med perforeringen.
2. Lyft upp kanten på folien och dra av folien helt och hållet.
3. Tippa ut tablettens i din hand.
4. Placera tablettens på tungan genast efter att du har avlägsnat den från förpackningen.



Lös upp tablettens i munnen och svälj med eller utan vatten.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/042  
30x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/043  
56x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/044  
60x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/045  
112x1 munsönderfallande tablett: EU/1/09/525/046

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nimvastid 6 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**



Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nimvastid 6 mg munsönderfallande tablett

rivastigmin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

1. Riv av
2. Dra av

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar**

**Nimvastid 3 mg hårda kapslar**

**Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar**

**Nimvastid 6 mg hårda kapslar**

rivastigmin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Nimvastid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Nimvastid
3. Hur du tar Nimvastid
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nimvastid ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Nimvastid är och vad det används för**

Den aktiva substansen i Nimvastid är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens orsakad av Parkinsons sjukdom dör vissa nervceller i hjärnan. Det leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylkinolin (ett ämne som gör att nervceller kan kommunicera med varandra). Rivastigmin verkar genom att blockera enzymerna som bryter ned acetylkinolin (acetylkinolinesteras och butyrylkinolinesteras). Genom att blockera dessa enzymer ökar Nimvastid acetylkinolinnivåerna i hjärnan, och hjälper på så sätt till att minska symtomen av Alzheimers sjukdom och demens orsakad av Parkinsons sjukdom.

Nimvastid används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens, en fortskridande hjärnsjukdom som gradvis påverkar minne, intellektuell förmåga och beteende.

Kapslarna och de munsönderfallande tablettorna kan också användas för behandling av demens hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Nimvastid**

**Ta inte Nimvastid**

- om du är allergisk mot rivastigmin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du får en hudreaktion som sprids utanför plåstrets storlek, om en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. blåsor, ökande hudinflammation, svullnad) och om den inte förbättras inom 48 timmar efter att depotplåstret tagits bort.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Nimvastid.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Nimvastid:

- om du har, eller någon gång har haft, oregelbundna eller långsamma hjärtslag.
- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
- om du har, eller någon gång har haft, kramper.
- om du har, eller någon gång har haft, astma eller allvarliga luftvägsbesvär.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt njurfunktion.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt leverfunktion.
- om du lider av skakningar.
- om du har låg kroppsvikt.
- om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.

Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har tagit Nimvastid under mer än tre dagar, ta då inte nästa dos förrän du har talat med din läkare.

### **Barn och ungdomar**

Det finns ingen relevant användning av Nimvastid för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

### **Andra läkemedel och Nimvastid**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Nimvastid bör inte ges samtidigt med andra läkemedel som har liknande effekt som Nimvastid. Nimvastid kan påverka andra antikolinergiska läkemedel (läkemedel mot magkramper eller krampanfall, läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom eller läkemedel för att förhindra åksjuka).

Nimvastid bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att lindra eller förhindra illamående eller kräkningar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. stela leder eller skakningar i händerna.

Om du skall opereras skall du tala om för läkaren att du tar Nimvastid innan du får bedövningsmedel eller narkos, eftersom Nimvastid kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande medel under narkos.

Försiktighet ska iaktas när Nimvastid tas samtidigt med betablockerare (läkemedel såsom atenolol mot högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. långsammare hjärtslag (bradykardi), vilket kan leda till svimning eller medvetslöshet.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste nyttan av att använda Nimvastid vägas mot de eventuella effekterna för ditt ofödda barn. Nimvastid ska inte användas under graviditet om det inte är särskilt nödvändigt.

Du ska inte amma när du står på behandling med Nimvastid.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Nimvastid kan förorsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller sömrig, kör inte bil, använd inte maskiner och utför inte några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

### 3. Hur du tar Nimvastid

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos Nimvastid du ska ta.

- Behandlingen påbörjas vanligen med en låg dos.
- Läkaren kommer att gradvis öka dosen beroende på vilken effekt du får av behandlingen.
- Högsta dos är 6,0 mg två gånger dagligen.

Din läkare kommer att regelbundet utvärdera om behandlingen har önskad effekt. Din läkare kommer också att kontrollera din vikt under behandlingen med denna medicin.

Om du inte har tagit Nimvastid på mer än tre dagar, ta inte nästa dos innan du har talat med din läkare.

#### Hur du tar läkemedlet

- Tala om för din vårdgivare att du tar Nimvastid.
- För att medicinen ska göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Nimvastid två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med mat.
- Svälj kapslarna hela tillsammans med vätska.
- Öppna eller krossa inte kapslarna.

#### Om du har tagit för stor mängd av Nimvastid

Om du oavsiktligt har tagit mer Nimvastid än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Nimvastid har blivit illamående och fått kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtrytm och svimning kan också förekomma.

#### Om du har glömt att ta Nimvastid

Om du glömt att ta en dos Nimvastid, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då nästa dos på den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du får en del biverkningar, framför allt när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid läkemedlet.

#### Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Yrsel
- Minskad aptit
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré

#### Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Svettning
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust

- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- Minskad aptit
- Mardrömmar

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Depression
- Sömnsvårigheter
- Svimning och att oavsiktligt falla
- Förhöjda levervärden

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Ont i bröstet
- Hudutslag, klåda
- Kramper (anfall)
- Mag- eller tarmsår

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Högt blodtryck
- Urinvägsinfektion
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Störningar i hjärtrymen (både snabb och långsam hjärtrytm)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

**Ingen känd frekvens** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Kraftig kräkning som kan leda till bristningar i matstrupen
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Rubbningar i leverfunktionen (gulfärgad hud, gulfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Aggressivitet, känsla av rastlöshet
- Oregelbunden hjärtrytm

**Patienter med demens med Parkinsons sjukdom**

Dessa patienter får oftare vissa biverkningar. De får också vissa ytterligare biverkningar:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Darrighet
- Svimning
- Ramla oavsiktligt

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam och snabb hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig och muskelsvaghet

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Oregelbunden hjärtrytm och dålig kontroll av rörelser

**Ytterligare biverkningar som har setts med rivastigmin depotplåster och som kan inträffa med kapslarna:**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Feber
- Svår förvirring
- Urininkontinens (oförmåga att hålla tillbaka urinen)

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Hyperaktivitet (hög aktivitet, rastlöshet)

**Ingen känd frekvens** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allergisk reaktion där plåstret har suttit, som t.ex. blåsor eller hudinflammation

Om du får någon av dessa biverkningar ska du ta kontakt med din läkare eftersom du kan behöva medicinsk hjälp.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Nimvastid ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvarningsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rivastigminvätetartratsalt.  
Varje Nimvastid kapsel innehåller rivastigminvätetartrat ekvivalent med 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eller 6 mg rivastigmin.
- Övriga innehållsämnen för Nimvastid 1,5 mg är: Kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa, hypromellos, kiseldioxid kolloidal, vattenfri, magnesiumstearat. Kapselskal: titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och gelatin.
- Övriga innehållsämnen för Nimvastid 3 mg, 4,5 mg och 6 mg är: Kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa, hypromellos, kiseldioxid kolloidal, vattenfri, magnesiumstearat. Kapselskal: titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och gelatin.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Nimvastid 1,5 mg hårda kapslar, innehåller vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med gul över- och underdel.



Nimvastid 3 mg hårda kapslar, innehåller vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med orange över- och underdel.

Nimvastid 4,5 mg hårda kapslar, innehåller vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med brunröd över- och underdel.

Nimvastid 6 mg hårda kapslar, innehåller vitt till nästan vitt pulver i en kapsel med brunröd överdel och orange underdel.

Blisterförpackning (PVC/PVDC/Al-folie): förpackning med 14 (endast för 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eller 112 hårda kapslar finns tillgängliga.

HDPE-burk: förpackning med 200 eller 250 hårda kapslar finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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.: + 36 (1) 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**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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 (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Nimvastid 1,5 mg munsönderfallande tabletter**

**Nimvastid 3 mg munsönderfallande tabletter**

**Nimvastid 4,5 mg munsönderfallande tabletter**

**Nimvastid 6 mg munsönderfallande tabletter**

rivastigmin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Nimvastid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Nimvastid
3. Hur du tar Nimvastid
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nimvastid ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Nimvastid är och vad det används för**

Den aktiva substansen i Nimvastid är rivastigmin.

Rivastigmin hör till en grupp av substanser som kallas kolinesterashämmare. Hos patienter med Alzheimers demens eller demens orsakad av Parkinsons sjukdom dör vissa nervceller i hjärnan. Det leder till låga nivåer av neurotransmittorn acetylkinolin (ett ämne som gör att nervceller kan kommunicera med varandra). Rivastigmin verkar genom att blockera enzymerna som bryter ned acetylkinolin (acetylkinolinesteras och butyrylkinolinesteras). Genom att blockera dessa enzymer ökar Nimvastid acetylkinolinnivåerna i hjärnan, och hjälper på så sätt till att minska symtomen av Alzheimers sjukdom och demens orsakad av Parkinsons sjukdom.

Nimvastid används för behandling av vuxna patienter med lätt till måttligt svår Alzheimers demens, en fortskridande hjärnsjukdom som gradvis påverkar minne, intellektuell förmåga och beteende. Kapslarna och de munsönderfallande tablettorna kan också användas för behandling av demens hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Nimvastid**

##### **Ta inte Nimvastid**

- om du är allergisk mot rivastigmin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du får en hudreaktion som sprids utanför plåstrets storlek, om en intensivare lokal reaktion uppstår (t.ex. blåsor, ökande hudinflammation, svullnad) och om den inte förbättras inom 48 timmar efter att depotplåstret tagits bort.

Om detta stämmer in på dig, tala med din läkare och ta inte Nimvastid.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Nimvastid:

- om du har, eller någon gång har haft, oregelbundna eller långsamma hjärtslag.

- om du har, eller någon gång har haft, aktivt magsår.
- om du har, eller någon gång har haft, svårigheter med att urinera.
- om du har, eller någon gång har haft, kramper.
- om du har, eller någon gång har haft, astma eller allvarliga luftvägsbesvär.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt njurfunktion.
- om du har, eller någon gång har haft, nedsatt leverfunktion.
- om du lider av skakningar.
- om du har låg kroppsvikt.
- om du får reaktioner från mage eller tarm som t.ex. illamående, kräkningar och diarré. Du kan bli uttorkad (förlora för mycket vätska) om kräkningar eller diarré pågår under en längre tid.

Om något av ovanstående stämmer in på dig kan din läkare behöva kontrollera dig noggrannare när du behandlas med detta läkemedel.

Om du inte har tagit Nimvastid under mer än tre dagar, ta då inte nästa dos förrän du har talat med din läkare.

### **Barn och ungdomar**

Det finns ingen relevant användning av Nimvastid för en pediatrik population vid behandling av Alzheimers sjukdom.

### **Andra läkemedel och Nimvastid**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Nimvastid bör inte ges samtidigt med andra läkemedel som har liknande effekt som Nimvastid. Nimvastid kan påverka andra antikolinergiska läkemedel (läkemedel mot magkramper eller krampanfall, läkemedel för att behandla Parkinsons sjukdom eller läkemedel för att förhindra åksjuka).

Nimvastid bör inte ges samtidigt med metoklopramid (ett läkemedel som används för att lindra eller förhindra illamående eller kräkningar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. stela leder eller skakningar i händerna.

Om du skall opereras skall du tala om för läkaren att du tar Nimvastid innan du får bedövningsmedel eller narkos, eftersom Nimvastid kan förstärka effekterna av vissa muskelavslappande medel under narkos.

Försiktighet ska iaktas när Nimvastid tas samtidigt med betablockerare (läkemedel såsom atenolol mot högt blodtryck, kärlkramp och andra hjärtsjukdomar). Om man tar båda läkemedlen samtidigt kan det orsaka problem som t.ex. långsammare hjärtslag (bradykardi), vilket kan leda till svimning eller medvetlöshet.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid måste nyttan av att använda Nimvastid vägas mot de eventuella effekterna för ditt ofödda barn. Nimvastid ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Du ska inte amma när du står på behandling med Nimvastid.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Läkaren kommer att tala om för dig om du kan köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt när du har denna sjukdom. Nimvastid kan förorsaka yrsel och sömnhet, särskilt i början av behandlingen eller då dosen höjs. Om du känner dig yr eller sömrig, kör inte bil, använd inte maskiner och utför inte några andra uppgifter som kräver din uppmärksamhet.

### **Nimvastid innehåller sorbitol (E420)**

Detta läkemedel innehåller 0,00525 mg sorbitol i varje 1,5 mg munsönderfallande tablett.  
Detta läkemedel innehåller 0,0105 mg sorbitol i varje 3 mg munsönderfallande tablett.  
Detta läkemedel innehåller 0,01575 mg sorbitol i varje 4,5 mg munsönderfallande tablett.  
Detta läkemedel innehåller 0,021 mg sorbitol i varje 6 mg munsönderfallande tablett.

### 3. Hur du tar Nimvastid

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Hur startar man behandlingen

Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos Nimvastid du ska ta.

- Behandlingen påbörjas vanligen med en låg dos.
- Läkaren kommer att gradvis öka dosen beroende på vilken effekt du får av behandlingen.
- Högsta dos är 6,0 mg två gånger dagligen.

Din läkare kommer att regelbundet utvärdera om behandlingen har önskad effekt. Din läkare kommer också att kontrollera din vikt under behandlingen med denna medicin.

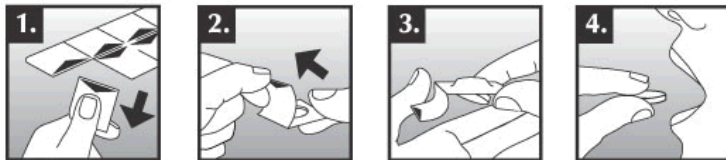
Om du inte har tagit Nimvastid på mer än tre dagar, ta inte nästa dos innan du har talat med din läkare.

#### Hur du tar läkemedlet

- Tala om för din vårdgivare att du tar Nimvastid.
- För att medicinen ska göra nytta, ta den varje dag.
- Ta Nimvastid två gånger per dag, en gång med frukosten och en gång med din kvällsmåltid. Din mun ska vara tom innan du tar tablett.

Nimvastid munsönderfallande tabletter är sköra. De ska inte tryckas ut genom foliet på blisterremsan eftersom det kan skada tablett. Ta ut tablett från förpackningen på följande sätt:

1. Håll i blisterremsans kanter och lösgör en blistercell från resten av remsan genom att försiktigt riva loss den längs med perforeringen.
2. Lyft upp kanten på folien och dra av folien helt och hållet,
3. Tippa ut tablett i din hand.
4. Placera tablett på din tunga genast efter att du har avlägsnat den från förpackningen.



Efter några sekunder sönderfaller tablett i din mun och kan därefter sväljas med eller utan vatten. Munnen ska vara tom när du placerar tablett på tungan.

#### Om du har tagit för stor mängd av Nimvastid

Om du oavsiktligt har tagit mer Nimvastid än avsett, tala om det för din läkare. Du kan behöva medicinsk hjälp. En del patienter som av misstag har intagit för mycket Nimvastid har blivit illamående och fått kräkningar, diarré, högt blodtryck och hallucinationer. Långsam hjärtrytm och svimning kan också förekomma.

#### Om du har glömt att ta Nimvastid

Om du glömt att ta en dos Nimvastid, vänta till nästa doseringstillfälle och ta då nästa dos på den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är troligt att du får en del biverkningar, framför allt när du påbörjar behandlingen eller när dosen höjs. Vanligtvis försvinner biverkningarna gradvis när kroppen vänjer sig vid läkemedlet.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Yrsel
- Minskad aptit
- Problem med magen som t.ex. illamående, kräkningar och diarré

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Svettning
- Huvudvärk
- Halsbränna
- Viktförlust
- Magont
- Känsla av upprördhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrighet eller känsla av förvirring
- Minskad aptit
- Mardrömmar

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Depression
- Sömnsvårigheter
- Svimning och att oavsiktligt falla
- Förhöjda levervärden

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Ont i bröstet
- Hudutslag, klåda
- Kramper (anfall)
- Mag- eller tarmsår

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Högt blodtryck
- Urinvägsinfektion
- Att se saker som inte är verkliga (hallucinationer)
- Störningar i hjärtrytmen (både snabb och långsam hjärtrytm)
- Mag-tarmblödning (visar sig som blod i avföringen eller vid kräkning)
- Inflammation i bukspottkörteln (tecken på det innefattar svåra smärtor i övre delen av buken, vanligen med illamående och kräkning)
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig

**Ingen känd frekvens** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Kraftig kräkning som kan leda till bristningar i matstrupen
- Uttorkning (vätskeförlust)
- Rubbningar i leverfunktionen (guldfärgad hud, guldfärgade ögonvitor, onormalt mörk urin eller oförklarligt illamående, oförklarlig kräkning, trötthet och aptitförlust)
- Aggressivitet, känsla av rastlöshet
- Oregelbunden hjärtrytm

### **Patienter med demens med Parkinsons sjukdom**

Dessa patienter får oftare vissa biverkningar. De får också vissa ytterligare biverkningar:

#### **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Darrighet
- Svimning
- Ramla oavsiktligt

#### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Oro
- Rastlöshet
- Långsam och snabb hjärtrytm
- Sömnsvårigheter
- För mycket saliv och uttorkning
- Onormalt långsamma eller okontrollerade rörelser
- Försämring av symtomen av Parkinsons sjukdom eller uppkomst av liknande symtom – som t.ex. stelhet i musklerna, svårighet att röra sig och muskelsvaghet

#### **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Oregelbunden hjärtrytm och dålig kontroll av rörelser

#### **Ytterligare biverkningar som har setts med rivastigmin depotplåster och som kan inträffa med de munsönderfallande tablettorna:**

#### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Feber
- Svår förvirring
- Urininkontinens (oförmåga att hålla tillbaka urinen)

#### **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Hyperaktivitet (hög aktivitet, rastlöshet)

#### **Ingen känd frekvens** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allergisk reaktion där plåstret har suttit, som t.ex. blåsor eller hudinflammation

Om du får någon av dessa biverkningar ska du ta kontakt med din läkare eftersom du kan behöva medicinsk hjälp.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Nimvastid ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvarningsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivastigminväteratratsalt.  
Varje Nimvastid munsönderfallande tablett innehåller rivastigminväteratrat ekvivalent med 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eller 6 mg rivastigmin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, spearmint smak (pepparmyntolja, majsmaltodextrin), pepparmint smak (maltodextrin, arabiskt gummi, sorbitol (E420), åkermyntaolja, L-mentol), krospovidon, kalciumsilikat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 ”Nimvastid innehåller sorbitol (E420)”.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De munsönderfallande tabletterna är vita och runda.

14x1 (endast för 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 eller 112x1 tablett i perforerade endosblister av OPA/Al/PVC blister och PET/Al avtagbart folie finns tillgängliga

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### 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 (1) 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

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

#### Österreich

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

#### España

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

#### Polska

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



**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 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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 (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.