

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki
Nimvastid 3 mg hörð hylki
Nimvastid 4,5 mg hörð hylki
Nimvastid 6 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg af rivastigmini.

Nimvastid 3 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 4,5 mg af rivastigmini.

Nimvastid 6 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki

Hvít til næstum hvít duft í hylki með gulum botni og gulu loki.

Nimvastid 3 mg hörð hylki

Hvít til næstum hvít duft í hylki með appelsínugulum botni og appelsínugulu loki.

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki

Hvít til næstum hvít duft í hylki með rauðbrúnum botni og rauðbrúnu loki.

Nimvastid 6 mg hörð hylki

Hvít til næstum hvít duft í hylki með appelsínugulum botni og rauðbrúnu loki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn einkennum vægs til í meðallagi alvarlegs Alzheimerssjúkdóms.
Meðferð gegn einkennum vægra til í meðallagi alvarlegra vitglapa hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í greiningu og meðferð Alzheimersvitglapa eða vitglapa í Parkinsonsveiki á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Greining skal vera í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Ekki skal hefja meðferð með rivastigmini nema þar til bær aðili fylgist reglulega með lyfjanotkun sjúklingsins.

Skammtar

Gefa á rivastigminn tvisvar sinnum á dag, með morgunverði og kvöldverði. Hylkin á að gleypa í heilu lagi.

Upphafsskammtur

1,5 mg tvisvar sinnum á dag.

Aðlögun skammta

Upphafsskammtur er 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Ef þessi skammtur þolist vel í a.m.k. tvær vikur, má auka skammtinn í 3 mg tvisvar sinnum á dag. Áframhaldandi aukning í 4,5 mg og síðan 6 mg tvisvar sinnum á dag á einnig að byggjast á því að viðkomandi hafi þolað vel fyrri skammt í a.m.k. tvær vikur.

Ef aukaverkanir (t.d. ógleði, uppköst, kviðverkir eða lystarleysi), þyngdartap eða versnun utanstrýtu-einkenna (t.d. skjálfti) hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki koma fram meðan á meðferð stendur, gæti dugað að sleppa einum eða fleiri skömmtum. Ef aukaverkanirnar hverfa hins vegar ekki, ætti að minnka daglegan skammt tímabundið í þann skammt sem áður þoldist vel og vera má að hætta þurfi meðferð.

Viðhaldsskammtur

Virkur skammtur er 3-6 mg tvisvar sinnum á dag. Til að ná sem mestum árangri af meðferð ættu sjúklingar að nota stærsta skammt sem þeir þola vel. Ráðlagður hámarksskammtur er 6 mg tvisvar sinnum á dag.

Viðhaldsmeðferð má halda áfram svo lengi sem árangur af meðferð sjúklings helst. Því á að endurmeta klínískt gagn rivastigmisins reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með minna en 3 mg tvisvar sinnum á dag. Hafi ekki hægt á versnun vitglapaeinkenna eftir 3 mánaða meðferð með viðhaldsskammti skal hætta meðferðinni. Einnig skal íhuga að hætta meðferð þegar meðferðaráhrif eru ekki lengur greinanleg.

Ekki er hægt að segja fyrir um svörun hvers einstaklings við rivastigmini. Hins vegar sást meiri ávinningur af meðferð hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með í meðallagi mikil vitglöp. Einnig sást meiri ávinningur hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með ofsjónir (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðar hafa ekki verið rannsökuð í samanburðarrannsóknum með lyfleysu í lengri tíma en 6 mánuði.

Meðferð hafin að nýju

Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Síðan á að aðlaga skammta eins og lýst er að framan.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hinsvegar skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaaðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar skammtaháðar aukaverkanir. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir, en engu að síður má nota Nimvastid hylki hjá þessum sjúklingum ef viðhaft er náði eftirlit (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Nimvastid á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, rivastigmini, fyrir öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri saga um viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eykst yfirleitt eftir því sem skammtar verða stærri. Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Viðbrögð í húð á plástursstað geta komið fram við notkun rivastigmin plásturs og eru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil. Viðbrögðin benda í sjálfu sér ekki til næmingar (sensitisation). Hinsvegar getur notkun rivastigmin plásturs leitt til ofnæmissnertihúðbólgu.

Það ætti að vekja grun um ofnæmissnertihúðbólgu ef viðbrögð í húð á plástursstað breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef vísbendingar eru um svæsnari staðbundin viðbrögð (t.d. vaxandi húðroða, bjúg, húðnabba, smáblöðrur) og ef einkennin minnka ekki verulega innan 48 klst. eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingum sem fá viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs og sem þurfa áfram á meðferð með rivastigmini að halda, skal einungis skipt yfir á meðferð með rivastigmini til inntöku að undangengnu neikvæðu ofnæmisprófi og undir nánu lækisfræðilegu eftirliti. Mögulegt er að sumir sjúklingar sem eru næmir fyrir rivastigmini við útsetningu fyrir rivastigmin plástri geti ekki notað nokkuð annað lyfjaform rivastigmins.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá að sjúklingar hafi fengið ofnæmishúðbólgu (útbreidda) við notkun rivastigmins, óháð íkomuleið (til inntöku, um húð). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Veita skal sjúklingum og umönnunaraðilum upplýsingar varðandi þessi atriði.

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur og ofskynjanir hjá sjúklingum með Alzheimers-vitglöp og versnun utanstrýtueinkenna, einkum skjálfta, hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki) hafa komið fram skömmu eftir að skammtur er aukinn. Nægt getur að minnka skammta. Í öðrum tilvikum hefur notkun rivastigmins verið hætt (sjá kafla 4.8).

Meltingarfærakvillar, t.d. ógleði, uppköst og niðurgangur eru skammtaháðir og geta komið fram einkum í upphafi meðferðar og/eða við stækkun skammta (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá konum. Sjúklinga sem eru með einkennum ofþornunar vegna langvarandi uppkasta eða niðurgangs má meðhöndla með vökvagjöf í æð og skammtaminnkun eða með því að stöðva meðferð ef þeir greinast og fá meðferð fljótt. Ofþornun getur haft alvarlegar afleiðingar.

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm geta léttst. Kólinesterasahemlar, þ.á m. rivastigmin, hafa verið tengdir þyngdartapi hjá þessum sjúklingum. Fylgjast skal með þyngd sjúklings meðan á meðferð stendur.

Komi fram svæsin uppköst í tengslum við meðferð með rivastigmini verður að gera viðeigandi breytingar á skömmtum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Nokkur tilvik svæsinna uppkasta leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.8). Slík tilvik virtust einkum koma fram eftir skammtaaukningu eða stóra skammta af rivastigmini.

Lenging á QT bili á hjartalínuriti getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ákveðnum kólinesterasahemlum, þar með talið rivastigmini. Rivastigmin getur valdið hægtakti sem er áhættuþáttur fyrir margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes), einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með lengingu á QTc bili eða fjölskyldusögu um slíkt, eða sem eru í aukinni hættu á að fá margbreytilegan sleglahraðtakt; til dæmis þeim sem eru með hjartabilun sem ekki hefur náðst stjórn á, nýlegt hjartadrep, hægslátt, tilhneigingu til

blóðkalíumlækkunar eða blóðmagnesiúmlækkunar, eða eru samhliða á meðferð með lyfjum sem vitað er að valda lengingu á QT bili og/eða margbreytilegum sleglahraðtakti Einnig getur verið þörf á klínísku eftirliti (hjartalínurit) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Gæta skal varúðar þegar rivastigmin er notað handa sjúklingum sem hafa sjúkan sínushnútt eða aðrar leiðslutruflanir (leiðslurof í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 4.8).

Rivastigmin getur valdið aukinni seytingu magasýru. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með virkt maga- eða skeifugarnarsár og sjúklinga sem hafa tilhneigingu til þessara sjúkdóma.

Kólínesterasahemlum skal ávísa með varúð handa sjúklingum með sögu um astma eða lungnateppu.

Kólínvirk lyf geta leitt til eða valdið versnun á þvagteppu og krömpum. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa tilhneigingu til slíkra sjúkdóma.

Notkun rivastigmis handa sjúklingum með alvarleg vitglöp í Alzheimerssjúkdómi eða í Parkinsonsveiki, aðrar gerðir vitglapa eða aðrar gerðir minnistuflana (t.d. aldurstengd vitglöp) hefur ekki verið rannsökuð og því er notkun hjá þessum sjúklingahópum ekki ráðlögð.

Eins og önnur kólínvirk lyf getur rivastigmin aukið eða valdið utanstrýmueinkennum. Sést hefur versnun (þ.m.t. hæghreyfingar, ranghreyfingar, óeðlilegt göngulag) og aukin tíðni eða alvarleiki skjálfta hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum leiddi framangreint til þess að notkun rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínísku eftirliti með þessum aukaverkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fara skal nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaaðlögun samkvæmt þoli einstaklings. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hinsvegar má nota Nimvastid hjá þessum sjúklingum ef haft er náið eftirlit með þeim.

Vera má að sjúklingar sem eru léttari en 50 kg fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eins og aðrir kólínesterasahemlar getur rivastigmin aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja af flokki succinylcolins, meðan á svæfingu stendur. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar valin eru svæfingalyf. Íhuga má hugsanlegar skammtabreytingar eða að gera hlé á meðferðinni ef það er talið nauðsynlegt.

Með tilliti til lyfhrifa og hugsanlegra samlegðaráhrifa ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólínvirkum efnum. Rivastigmin getur truflað verkun andkólínvirkra lyfja (t.d. oxybutynins, tolterodins).

Greint hefur verið frá samlegðaráhrifum sem valda hæglætti (sem getur leitt til yfirliðs) við samhliða notkun ýmissa beta-blokka (þar með talið atenolols) og rivastigmis. Gert er ráð fyrir að mesta áhættan tengist beta-blokkum sem notaðir eru við hjarta- og æðasjúkdómum en einnig hefur verið greint frá tilvikum hjá sjúklingum á meðferð með öðrum beta-blokkum. Því skal gæta varúðar þegar rivastigmin er notað ásamt beta-blokkum og einnig öðrum lyfjum sem valda hæglætti (t.d. lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki III, kalsíumgangalokum, digitalis glýkósíðum, pilocarpini).

Vegna þess að hægláttur er áhættuþáttur í framkomu margbreytilegs sleglahraðtakts (torsade de pointes) skal fylgjast vel með samhliðanotkun rivastigmis og lyfja sem leiða til lengingar á QT bili eða margbreytilegs sleglahraðtakts svo sem geðrofslyf þ.e. sum fenothiazin (chlorpromazin, levomepromazin), benzamíð (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin til notkunar í bláæð, halofantrin,

mizolastin, methadon, pentamidin og moxifloxacin og einnig getur verið þörf á klínísku eftirliti (hjartalínuriti).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engar milliverkanir lyfjahvarfa fram milli rivastigmis og digoxins, warfarins, diazepams eða fluoxetins. Notkun rivastigmis truflar ekki áhrif warfarins á lengingu protrombintíma. Þegar rivastigmin og digoxin voru notuð samhliða, komu ekki fram nein óæskileg áhrif á leiðni í hjarta.

Á grundvelli umbrota rivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar, enda þótt það geti hamlað bútýrýlkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Rivastigmin og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá dýrum á meðgöngu. Ekki er vitað hvort þetta á sér stað hjá mönnum. Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknunum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Hjá dýrum berst rivastigmin í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort rivastigmin skilst út í brjóstamjólk. Því ættu konur sem nota rivastigmin ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir af völdum rivastigmis komu fram á frjósemi og æxlunargetu hjá rottum (sjá kafla 5.3). Áhrif rivastigmis á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alzheimerssjúkdómur getur smám saman valdið skertri hæfni til aksturs eða dregið úr hæfni til notkunar véla. Ennfremur getur rivastigmin valdið sundli og syfju, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Afleiðing þessa er að rivastigmin hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Því skal læknir sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklinga með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókins tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast er greint frá tengjast meltingarfærum, þ.m.t. ógleði (38%) og uppköst (23%), einkum meðan verið er að stilla skammta af. Kvenkyns sjúklingar í klínískum rannsóknum reyndust viðkvæmari en karlkyns sjúklingar fyrir aukaverkunum frá meltingarfærum og þyngdartapi.

Aukaverkanir taldar upp í töflu

Aukaverkanir í töflu 1 og töflu 2 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Eftirfarandi aukaverkunum sem taldar eru upp í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum á meðferð með rivastigmini við vitglöpum vegna Alzheimerssjúkdóms.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar	Lystarleysi

Algengar Tíðni ekki þekkt	Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Martraðir Æsingur Rugl Kvíði Svefnleysi Þunglyndi Ofskynjanir Árásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Sundl Höfuðverkur Svefndrungi Skjálfti Yfirlið Krampar Utanstrýmueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsons-veiki) Hliðarsveigja á hrygg (pleurothotonus) (Pisa heilkenni)
Hjarta Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Hjartaöng Hjartsláttartruflanir (t.d. hægláttur, A-V leiðslurof, gáttatíf og hraðsláttur) Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Koma örsjaldan fyrir	Háþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Maga- og skeifugarnarsár Blæðingar í meltingarvegi Brisbólga Nokkur tilvik um svæsin uppköst leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.4)
Lifur og gall Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hækkuð lifrarpróf Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Ofsvitnun Útbrot Kláði, ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall fyrir slysn
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmini hylkjum.

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kvíði Eirðarleysi Ofskynjanir, sjónrænar Þunglyndi Árásargirni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Parkinsonsveiki (versnun) Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vanhreyfni Vélrænn stirðleiki í hreyfingum (cogwheel rigidity) Vöðvaspennutruflun Hliðarsveigja á hrygg (pleurothotonus) (Pisa heilkenni)
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægsláttur Gáttatíf A-V leiðslurof Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Lágþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Óhófleg munnvatnsmyndun
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar Tíðni ekki þekkt	Ofsvitnun Ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar Algengar Algengar Algengar	Fall Þreyta og þróttleysi Röskun á göngulagi Parkinsonsgöngulag

Í töflu 3 kemur fram fjöldi og hlutfall sjúklinga sem sýndu fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglað versnun einkenna Parkinsonsveiki í klínísku rannsókninni sem gerð var á notkun rivastigmisins hjá sjúklingum með vitglöp í tengslum við Parkinsonsveiki og stóð yfir í 24 vikur.

Tafla 3

Fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglað versnun einkenna Parkinsonsveiki hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki	Rivastigmin n (%)	Lyfleysa n (%)
Heildarfjöldi sjúklinga í rannsókninni	362 (100)	179 (100)
Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk fyrirfram skilgreinda aukaverkun (aukaverkanir)	99 (27,3)	28 (15,6)
Skjálfti	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonsveiki (versnun)	12 (3,3)	2 (1,1)
Óhófleg munnvatnsmyndun	5 (1,4)	0
Ranghreyfingar	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonsheilkenni	8 (2,2)	1 (0,6)
Vanhreyfingar	1 (0,3)	0
Hreyfingaraskanir (movement disorder)	1 (0,3)	0
Hæghreyfingar	9 (2,5)	3 (1,7)
Vöðvaspennutruflun	3 (0,8)	1 (0,6)
Afbrigðilegt göngulag	5 (1,4)	0
Vöðvastífleiki	1 (0,3)	0
Jafnvægisraskanir	3 (0,8)	2 (1,1)
Stoðkerfisstirðleiki	3 (0,8)	0
Stirðleiki	1 (0,3)	0
Hreyfiraskanir (motor dysfunction)	1 (0,3)	0

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Þegar um ofskömmtnun af slysi hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini 24 klukkustundum eftir ofskömmtnunina.

Greint hefur verið frá kólinvirkum eiturverkunum með einkennum vegna örvunar múskarínviðtaka sem koma fram við miðlungsmikla eitrun, svo sem ljósopsþrengingu, hitaroða, meltingarfærakvillum þar með talið kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi, hægtakti, berkjukrömpum og auknu seyti í berkjum, ofsvitnun, ósjálfráðum þvaglátum og/eða hægðum, táraseytingu, lágþrýstingi og óhóflegri munnvatnsmyndun.

Í alvarlegri tilvikum geta komið fram áhrif vegna örvunar nikótínviðtaka svo sem vöðvamáttleysi, vöðvatitringur, krampar og öndunarstopp sem getur verið banvænt.

Auk þess hefur verið greint frá sundli, skjálfta, höfuðverk, svefnhöfga, ringlunarástandi, háþrýstingi, ofskynjunum og lasleika eftir markaðssetningu lyfsins.

Meðhöndlun

Vegna þess að helmingunartími rivastigmins í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetýlkólinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmtnun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmins næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmtnun með verulegri ógleði og uppköstum er að ræða, ætti að íhuga notkun uppsölustillandi lyfja. Veita skal meðferð við öðrum aukaverkunum í samræmi við einkenni og eftir þörfum.

Nota má atropin við alvarlegri ofskömmtnun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropinsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíníska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með

notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psychoanaleptica), kólnesterasahemlar, ATC-flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetýl- og bútýrýlkólnesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólnírvirkra taugaboða með því að hægja á niðurbroti acetýlkólíns sem starfhæfar kólnírvirkar taugafrumur gefa frá sér. Þannig getur rivastigmin haft bætandi áhrif á kólnírvirk vitglöp sem tengjast Alzheimerssjúkdómi og Parkinsonsveiki.

Rivastigmin verkar á markensímið með því að mynda flétu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetýlkólnesterasa (AChE) virkni í heila- og mænuvökva um u.þ.b. 40% innan 1,5 klst. frá lyfjagjöf. Virkni ensímsins nær upphaflegu gildi u.þ.b. 9 klst. eftir að hámarkshömlun hefur náðst. Hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var hömlun rivastigmins á AChE í heila- og mænuvökva skammtaháð að 6 mg tvisvar sinnum á dag, sem var stærsti skammtur sem var rannsakaður. Hömlun á bútýrýlkólnesterasavirkni í heila- og mænuvökva hjá 14 sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem voru meðhöndlaðir með rivastigmini var svipuð og á AChE.

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Alzheimerssjúkdómi

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmins með því að nota þrjú óháð, vettvangssértæk matstæki, sem metin voru með reglulegu millibili á 6 mánaða meðferðartíma. Um var að ræða ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (Progressive Deterioration Scale, mat þess sem annast sjúklinginn á færni hans til athafna daglegs lífs, t.d. eigin umhirða, geta til að borða sjálfur, geta til að klæðast sjálfur, þátttaka í heimilisstörfum t.d. við innkaup, minni á færni til að ná áttun í umhverfinu sem og þátttaka í fjármálum heimilisins o.s.frv.).

Sjúklingarnir í rannsókninni voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24.

Niðurstöður fyrir klíniska svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtum af þeim þremur undirstöðu 26 vikna fjölsetra rannsóknum hjá sjúklingum með væg til í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp er að finna í töflu 4 hér á eftir. Klínískt marktæk framför í þessum rannsóknum var skilgreind fyrirfram sem minnst 4 stiga framför skv. ADAS-Cog, framför skv. CIBIC-Plus eða að minnsta kosti 10% framför skv. PDS.

Auk þess er post-hoc skilgreiningu á svörun að finna í sömu töflu. Önnur skilgreining á svörun er að það þurfti 4 stiga eða meiri framför á ADAS-Cog, enga versnun á CIBIC-Plus og enga versnun á PDS. Meðaltal raunverulegs dagsskammts fyrir svarendur í 6-12 mg hópnum, samkvæmt þessari skilgreiningu, var 9,3 mg. Mikilvægt er að taka fram að mælikvarðar sem voru notaðir í þessum tilgangi eru mismunandi og beinn samanburður á niðurstöðum fyrir mismunandi lyf er ekki réttmætur.

Tafla 4

	Sjúklingar með klínískt marktæka svörun (%)			
	Meðferðarákvörðunargreining (intent to treat)		Greining með aðferðinni „last observation carried forward“	
Mælingar á svörun	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Lyfleysa N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Lyfleysa N=444

ADAS-Cog: framför um minnst 4 stig	21***	12	25***	12
CIBIS-Plus: framfarir	29***	18	32***	19
PDS: minnst 10% framfarir	26***	17	30***	18
Minnst 4 stiga framfarir á ADAS-Cog án þess að versnun yrði skv. CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Parkinsonsveiki

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmins á vitglöp í Parkinsonsveiki, í 24 vikna fjölsetra, tvíblindri kjarnarannsókn með samanburði við lyfleysu og í 24 vikna opinni framlengingu rannsóknarinnar. Sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24. Virkni var staðfest með notkun tveggja óháðra kvarða sem metnir voru með reglulegu millibili í 6 mánaða meðferðarlotu, eins og fram kemur í töflu 5 hér á eftir: ADAS-Cog, sem er mat á skilvitlegri starfsemi og heildarmatið ADCS-CGIC (Alzheimer's disease cooperative study-clinician's global impression of change).

Tafla 5

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Lyfleysa
ITT + RDO þýði	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	2,88 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við 0,007 ²	
ITT + LOCF þýði	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	3,54 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við <0,001 ²	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunnildi ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate).

Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.

² Meðaltöl upplýsinga eru tilgreind til hagræðis, flokkunargreining gerð með van Elteren prófi.

ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs; LOCF: Last observation carried forward.

Enda þótt sýnt hafi verið fram á áhrif meðferðar hjá öllu rannsóknarþýðinu bentu gögn til þess að meiri áhrif meðferðar samanborið við lyfleysu kæmu fram hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með í meðallagi mikil vitglöp í Parkinsonsveiki. Einnig sáust meiri áhrif meðferðar hjá þeim sjúklingum sem voru með ofsjónir (sjá töflu 6).

Tafla 6

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa
	Sjúklingar með ofsjónir		Sjúklingar án ofsjóna	
ITT + RDO þýði	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)

Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Sjúklingar með í meðallagi mikil vitglöp (MMSE 10-17)		Sjúklingar með væg vitglöp (MMSE 18-24)	
ITT + RDO þýði	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Meðaltal grunnildis ± staðalfrávik Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunnildis ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.
ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rivastigmini hjá öllum undirhópum barna við meðferð við Alzheimersvitglöpum og vitglöpum hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmisins og markensímsins eykst aðgengi lyfsins 1,5 sinnum meira en sem samsvarar stækkun skammta. Heildaraðgengi eftir 3 mg skammt er u.þ.b. 36%±13%. Sé rivastigmin gefið með mat, seinkar frásogi (t_{max}) um 90 mínútur, C_{max} minnkar og AUC eykst um u.þ.b. 30%.

Dreifing

Um það bil 40% rivastigmisins eru bundin plasmapróteinum. Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og hefur dreifingarrúmmál á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrottnar hratt og mikið (helmingunartími í plasma er um 1 klst.), fyrst og fremst með kólínesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetyl kólínesterasa *in vitro* (<10%).

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er gert ráð fyrir lyfjahvarfamilliverkunum við lyf sem umbrottna fyrir tilstilli eftirtalinna sýtókróm ísoensíma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eða CYP2B6. Samkvæmt upplýsingum úr dýrarrannsóknum koma helstu sýtókróm P450 ísoensímín óverulega að umbrotum rivastigmisins. Heildar plasmaúthreinsun rivastigmisins var um 130 l/klst. eftir 0,2 mg skammt í bláæð og minnkaði í 70 l/klst. eftir 2,7 mg skammt í bláæð.

Brotthvarf

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ¹⁴C-rivastigmin var gefið, var brotthvarf um nýru hratt og nánast algert (>90%) innan 24 klst. Innan við 1% af gefnum skammti skilst út í hægðum. Engin uppsöfnun verður á rivastigmini eða decarbamyl umbrotsefninu hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm.

Lyfjahvarfagreining á þýði sýndi að notkun nikótíns eykur úthreinsun rivastigmis eftir inntöku um 23% hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm (n=75 reykingafólk og 549 sem ekki reykja) eftir inntöku rivastigmin hylkja í skömmtum sem nema allt að 12 mg/sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þó að aðgengi rivastigmis sé meira hjá öldruðum en ungum heilbrigðum sjálfboðaliðum, sýndu rannsóknir á Alzheimerssjúklingum á aldrinum 50 til 92 ára, engar breytingar á aðgengi með aldri.

Skert lifrarstarfsemi

Gildi C_{max} fyrir rivastigmin var um 60% hærra og AUC fyrir rivastigmin var meira en helmingi stærra hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Gildi C_{max} og AUC fyrir rivastigmin voru meira en helmingi hærri hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum; þó urðu engar breytingar á C_{max} og AUC fyrir rivastigmin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, músum og hundum sýndu einungis áhrif sem tengjast óhóflegum lyfhrifum. Engar eiturverkanir á marklíffæri sást. Í dýrarrannsóknum náðust ekki öryggismörk vegna útsetningar hjá mönnum vegna þess hve viðkvæm dýralíkön voru notuð.

Rivastigmin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, nema í litningaafbrigðileikaprófi í úteitilfrumum manna við skammt sem var 10^4 sinnum hámarks klínískur skammtur. Örkjarnapróf *in vivo* var neikvætt. Meginumbrotsefnið NAP226-90 sýndi heldur ekki hugsanleg eituráhrif á erfðafni.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum og rottum við stærsta skammt sem þoldist, en útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess, var minni en útsetning hjá mönnum. Að teknu tilliti til líkamsyfirborðs var útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess um það bil hin sama og við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sem er 12 mg/dag; þegar borið var saman við hámarksskammt fyrir menn náðist allt að sexföldun hjá dýrum.

Rivastigmin fer yfir fylgu og berst í mjólk hjá dýrum. Rannsóknir á lyfinu gefnu með inntöku hjá rottum og kaninum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif. Í rannsóknum á lyfinu gefnu til inntöku hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu engar aukaverkanir af völdum rivastigmis fram á frjósemi eða æxlunargetu hvorki hjá kynslóð foreldranna eða afkvæma foreldranna.

Í rannsókni hjá kaninum kom fram að rivastigmin getur hugsanlega valdið vægri ertingu í auga/slímhúð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi

Hýprómellósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesiumsterat

Hylkið sjálft

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Gelatín

Nimvastid 3 mg hörð hylki

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gelatín

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gelatín

Nimvastid 6 mg hörð hylki

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gelatín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (PVC/PVDC/ál þynna): 14 (aðeins fyrir 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eða 112 hörð hylki í öskju.

HDPE ílát: 200 eða 250 hörð hylki í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki

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

Nimvastid 3 mg hörð hylki

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

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki

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

Nimvastid 6 mg hörð hylki

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. maí 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Nimvastid 1,5 mg munndreifitöflur

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg af rivastigmini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreifitafla inniheldur 5,25 µg af sorbitóli (E420).

Nimvastid 3 mg munndreifitöflur

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreifitafla inniheldur 10,5 µg af sorbitóli (E420).

Nimvastid 4,5 mg munndreifitöflur

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 4,5 mg af rivastigmini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreifitafla inniheldur 15,75 µg af sorbitóli (E420).

Nimvastid 6 mg munndreifitöflur

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreifitafla inniheldur 21 µg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munndreifitafla

Töflurnar eru kringlóttar og hvítar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn einkennum vægs til í meðallagi alvarlegs Alzheimerssjúkdóms.

Meðferð gegn einkennum vægra til í meðallagi alvarlegra vitglapa hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu í greiningu og meðferð Alzheimersvitglapa eða vitglapa í Parkinsonsveiki á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Greining skal vera í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Ekki skal hefja meðferð með rivastigmini nema þar til bær aðili fylgist reglulega með

lyfjanotkun sjúklingsins.

Skammtar

Gefa á rivastigmin tvisvar sinnum á dag, með morgunverði og kvöldverði.

Nimvastid munndreifitöflu skal setja í munninn, þar sem hún sundrast hratt í munnvatni, þannig að auðvelt er að kyngja henni. Erfitt er að fjarlægja töfluna heila úr munnum. Þar sem munndreifitaflan er viðkvæm, skal hún tekin um leið og þynnan er opnuð.

Rivastigmin munndreifitafla er jafngild rivastigmin hylkjum, hraði og umfang frásogs eru sambærileg. Skömmtun og tíðni inntöku er sú sama og hjá rivastigmin hylkjum. Rivastigmin munndreifitöflur má nota sem valkost við rivastigmin hylki.

Upphafsskammtur

1,5 mg tvisvar sinnum á dag.

Aðlögun skammta

Upphafsskammtur er 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Ef þessi skammtur þolist vel í a.m.k. tvær vikur, má auka skammtinn í 3 mg tvisvar sinnum á dag. Áframhaldandi aukning í 4,5 mg og síðan 6 mg tvisvar sinnum á dag á einnig að byggjast á því að viðkomandi hafi þolað vel fyrri skammt í a.m.k. tvær vikur.

Ef aukaverkanir (t.d. ógleði, uppköst, kviðverkir eða lysterleysi), þyngdartap eða versnun utanstrýtu-einkenna (t.d. skjálfti) hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki koma fram meðan á meðferð stendur, gæti dugað að sleppa einum eða fleiri skömmtum. Ef aukaverkanirnar hverfa hins vegar ekki, ætti að minnka daglegan skammt tímabundið í þann skammt sem áður þoldist vel og vera má að hætta þurfi meðferð.

Viðhaldsskammtur

Virkur skammtur er 3-6 mg tvisvar sinnum á dag. Til að ná sem mestum árangri af meðferð ættu sjúklingar að nota stærsta skammt sem þeir þola vel. Ráðlagður hámarksskammtur er 6 mg tvisvar sinnum á dag.

Viðhaldsmeðferð má halda áfram svo lengi sem árangur af meðferð sjúklings helst. Því á að endurmeta klínískt gagn rivastigmis reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með minna en 3 mg tvisvar sinnum á dag. Hafi ekki hægt á versnun vitglapaeinkenna eftir 3 mánaða meðferð með viðhaldsskammti skal hætta meðferðinni. Einnig skal íhuga að hætta meðferð þegar meðferðaráhrif eru ekki lengur greinanleg.

Ekki er hægt að segja fyrir um svörun hvers einstaklings við rivastigmini. Hins vegar sást meiri ávinningur af meðferð hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með í meðallagi mikil vitglöp. Einnig sást meiri ávinningur hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki sem voru með ofsjónir (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðar hafa ekki verið rannsökuð í samanburðarráðgjörðum með lyfleysu í lengri tíma en 6 mánuði.

Meðferð hafin að nýju

Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag. Síðan á að aðlaga skammta eins og lýst er að framan.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hinsvegar skal, vegna aukinnar útsetningar hjá þessum sjúklingum, fara nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaáðlögun samkvæmt þoli einstaklings því vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar skammtaháðar aukaverkanir. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir, en engu að síður má nota Nimvastid

munndreifitöflur hjá þessum sjúklingum ef viðhaft er náíð eftirlit (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Nimvastid á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota þetta lyf handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, rivastigmini, fyrir öðrum carbamatafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri saga um viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eykst yfirleitt eftir því sem skammtar verða stærri. Ef meðferð er rofin lengur en í þrjá daga, skal hefja hana aftur með 1,5 mg tvisvar sinnum á dag til þess að draga úr hugsanlegum aukaverkunum (t.d. uppköstum).

Viðbrögð í húð á plástursstað geta komið fram við notkun rivastigmin plásturs og eru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil. Viðbrögðin benda í sjálfu sér ekki til næmingar (sensitisation). Hinsvegar getur notkun rivastigmin plásturs leitt til ofnæmissnertihúðbólgu.

Það ætti að vekja grun um ofnæmissnertihúðbólgu ef viðbrögð í húð á plástursstað breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef vísbendingar eru um svæsnari staðbundin viðbrögð (t.d. vaxandi húðroða, bjúg, húðnabba, smáblöðrur) og ef einkennin minnka ekki verulega innan 48 klst. eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður. Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingum sem fá viðbrögð á plástursstað sem benda til ofnæmissnertihúðbólgu vegna rivastigmin plásturs og sem þurfa áfram á meðferð með rivastigmini að halda, skal einungis skipt yfir á meðferð með rivastigmini til inntöku að undangengnu neikvæðu ofnæmisprófi og undir nánu læknisfræðilegu eftirliti. Mögulegt er að sumir sjúklingar sem eru næmir fyrir rivastigmini við útsetningu fyrir rivastigmin plástri geti ekki notað nokkuð annað lyfjaform rivastigmins.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá að sjúklingar hafi fengið ofnæmishúðbólgu (útbreidda) við notkun rivastigmins, óháð íkomuleið (til inntöku, um húð). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð (sjá kafla 4.3).

Veita skal sjúklingum og umönnunaraðilum upplýsingar varðandi þessi atriði.

Skammtaaðlögun: Aukaverkanir (t.d. háþrýstingur og ofskynjanir hjá sjúklingum með Alzheimers-vitglöp og versnun utanstrýtueinkenna, einkum skjálfta, hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki) hafa komið fram skömmu eftir að skammtur er aukinn. Nægt getur að minnka skammta. Í öðrum tilvikum hefur notkun rivastigmins verið hætt (sjá kafla 4.8).

Meltingarfærakvillar, t.d. ógleði, uppköst og niðurgangur eru skammtaháðir og geta komið fram einkum í upphafi meðferðar og/eða við stækkun skammta (sjá kafla 4.8). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá konum. Sjúklinga sem eru með einkenni ofþornunar vegna langvarandi uppkasta eða niðurgangs má meðhöndla með vökvagjöf í æð og skammtaminnkun eða með því að stöðva meðferð ef þeir greinast og fá meðferð fljótt. Ofþornun getur haft alvarlegar afleiðingar.

Sjúklingar með Alzheimerssjúkdóm geta léttst. Kólínesterasahemlar, þ.á m. rivastigmin, hafa verið tengdir þyngdartapi hjá þessum sjúklingum. Fylgjast skal með þyngd sjúklings meðan á meðferð stendur.

Komi fram svæsin uppköst í tengslum við meðferð með rivastigmini verður að gera viðeigandi breytingar á skömmtum eins og ráðlagt er í kafla 4.2. Nokkur tilvik svæsinna uppkasta leiddu til rofs á

vélinda (sjá kafla 4.8). Slík tilvik virtust einkum koma fram eftir skammtaaukningu eða stóra skammta af rivastigmini.

Lenging á QT bili á hjartalínuriti getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ákveðnum kólínesterasahemlum, þar með talið rivastigmini. Rivastigmin getur valdið hægtakti sem er áhættuþáttur fyrir margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes), einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með lengingu á QTc bili eða fjölskyldusögu um slíkt, eða sem eru í aukinni hættu á að fá margbreytilegan sleglahraðtakt; til dæmis þeim sem eru með hjartabilun sem ekki hefur náðst stjórn á, nýlegt hjartadrep, hægslátt, tilhneigingu til blóðkalíumlækkunar eða blóðmagnesiúmlækkunar, eða eru samhliða á meðferð með lyfjum sem vitað er að valda lengingu á QT bili og/eða margbreytilegum sleglahraðtakti Einnig getur verið þörf á klínísku eftirliti (hjartalínurit) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Gæta skal varúðar þegar rivastigmin er notað handa sjúklingum sem hafa sjúkan sínushnútt eða aðrar leiðslutruflanir (leiðslurolf í gáttum eða niður í slegla) (sjá kafla 4.8).

Rivastigmin getur valdið aukinni seytingu magasýru. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með virkt maga- eða skeifugarnarsár og sjúklinga sem hafa tilhneigingu til þessara sjúkdóma.

Kólínesterasahemlum skal ávísa með varúð handa sjúklingum með sögu um astma eða lungnateppu.

Kólinvirk lyf geta leitt til eða valdið versnun á þvagteppu og krömpum. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa tilhneigingu til slíkra sjúkdóma.

Notkun rivastigmis handa sjúklingum með alvarleg vitglöp í Alzheimerssjúkdómi eða í Parkinsonsveiki, aðrar gerðir vitglapa eða aðrar gerðir minnistrufana (t.d. aldurstengd vitglöp) hefur ekki verið rannsökuð og því er notkun hjá þessum sjúklingahópum ekki ráðlögð.

Eins og önnur kólinvirk lyf getur rivastigmin aukið eða valdið utanstrýtueinkennum. Sést hefur versnun (þ.m.t. hæghreyfingar, ranghreyfingar, óeðlilegt göngulag) og aukin tíðni eða alvarleiki skjálfta hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum leiddi framangreint til þess að notkun rivastigmis var hætt (t.d. hættu 1,7% notkun rivastigmis af völdum skjálfta, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu). Mælt er með klínísku eftirliti með þessum aukaverkunum.

Sérstakir sjúklingahópar

Vera má að sjúklingar með klínískt marktækt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi fái frekar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fara skal nákvæmlega eftir ráðleggingum um skammtaöðlgun samkvæmt þoli einstaklings. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Hinsvegar má nota Nimvastid hjá þessum sjúklingum ef haft er náið eftirlit með þeim.

Vera má að sjúklingar sem eru léttari en 50 kg fái frekar aukaverkanir og séu líklegri til að hætta meðferð vegna aukaverkana.

Nimvastid inniheldur sorbitól (E420).

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem notuð eru samhliða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eins og aðrir kólínesterasahemlar getur rivastigmin aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja af flokki succinylcolins, meðan á svæfingu stendur. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar valin eru svæfingalyf. Íhuga má hugsanlegar skammtabreytingar eða að gera hlé á meðferðinni ef það er talið nauðsynlegt.

Með tilliti til lyfhrifa og hugsanlegra samlegðaráhrifa ætti ekki að nota rivastigmin samhliða öðrum kólinvirkum efnum. Rivastigmin getur truflað verkun andkólinvirkra lyfja (t.d. oxybutynins, tolterodins).

Greint hefur verið frá samlegðaráhrifum sem valda hægslætti (sem getur leitt til yfirliðs) við samhliða notkun ýmissa beta-blokka (þar með talið atenolols) og rivastigmis. Gert er ráð fyrir að mesta áhættan tengist beta-blokkum sem notaðir eru við hjarta- og æðasjúkdómum en einnig hefur verið greint frá tilvikum hjá sjúklingum á meðferð með öðrum beta-blokkum. Því skal gæta varúðar þegar rivastigmin er notað ásamt beta-blokkum og einnig öðrum lyfjum sem valda hægslætti (t.d. lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki III, kalsíumgangalokum, digitalis glýkósíðum, pilocarpini).

Vegna þess að hægsláttur er áhættuþáttur í framkomu margbreytilegs sleglahraðtakts (torsade de pointes) skal fylgjast vel með samhliðanotkun rivastigmis og lyfja sem leiða til lengingar á QT bili eða margbreytilegs sleglahraðtakts svo sem geðrofslyf þ.e. sum fenothiazín (chlorpromazin, levomepromazin), benzamíð (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, diphemanil, erythromycin til notkunar í bláæð, halofantrín, mizolastín, methadon, pentamidín og moxifloxacin og einnig getur verið þörf á klínísku eftirliti (hjáartalínuriti).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engar milliverkanir lyfjahvarfa fram milli rivastigmis og digoxíns, warfaríns, diazepams eða fluoxetíns. Notkun rivastigmis truflar ekki áhrif warfaríns á lengingu protrombintíma. Þegar rivastigmin og digoxín voru notuð samhliða, komu ekki fram nein óæskileg áhrif á leiðni í hjarta.

Á grundvelli umbrota rivastigmis eru umbrotamilliverkanir við önnur lyf ólíklegar, enda þótt það geti hamlað bútýrýlkólinesterasatengdum umbrotum annarra efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Rivastigmin og/eða umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá dýrum á meðgöngu. Ekki er vitað hvort þetta á sér stað hjá mönnum. Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Í burðarmáls- og eftirburðarrannsóknnum hjá rottum var meðgangan lengri. Rivastigmin ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Hjá dýrum berst rivastigmin í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort rivastigmin skilst út í brjóstamjólk. Því ættu konur sem nota rivastigmin ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar aukaverkanir af völdum rivastigmis komu fram á frjósemi og æxlunargetu hjá rottum (sjá kafla 5.3). Áhrif rivastigmis á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alzheimerssjúkdómur getur smám saman valdið skertri hæfni til aksturs eða dregið úr hæfni til notkunar véla. Ennfremur getur rivastigmin valdið sundli og syfju, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Afleiðing þessa er að rivastigmin hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Því skal læknir sem annast meðferðina reglulega meta hæfni sjúklinga með vitglöp, sem nota rivastigmin, til áframhaldandi aksturs eða notkunar flókins tækjabúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast er greint frá tengjast meltingarfærum, þ.m.t. ógleði (38%) og uppköst (23%), einkum meðan verið er að stilla skammta af. Kvenkyns sjúklingar í klínískum rannsóknnum reyndust viðkvæmari en karlkyns sjúklingar fyrir aukaverkunum frá meltingarfærum og þyngdartapi.

Aukaverkanir taldar upp í töflu

Aukaverkanir í töflu 1 og töflu 2 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Eftirfarandi aukaverkunum sem taldar eru upp í töflu 1 hefur verið safnað saman frá sjúklingum á meðferð með rivastigmini við vitglöpum vegna Alzheimerssjúkdóms.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Koma örsjaldan fyrir	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring Mjög algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Martraðir Æsingur Rugl Kvíði Svefnleysi Þunglyndi Ofskynjanir Árásargirni, óróleiki
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Sundl Höfuðverkur Svefndrungi Skjálfti Yfirliði Krampar Utanstrýtueinkenni (þar á meðal versnun Parkinsons-veiki) Hliðarsveigja á hrygg (pleurothotonus) (Pisa heilkenni)
Hjarta Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Hjartaöng Hjartsláttartruflanir (t.d. hægsláttur, A-V leiðslurof, gáttatíf og hraðsláttur) Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Koma örsjaldan fyrir	Háþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Maga- og skeifugarnarsár Blæðingar í meltingarvegi Brisbólga Nokkur tilvik um svæsin uppköst leiddu til rofs á vélinda (sjá kafla 4.4)
Lifur og gall Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hækkuð lifrarpróf Lifrabólga

Húð og undirhúð Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Ofsvitnun Útbrot Kláði, ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Þreyta og þróttleysi Vanlíðan Fall fyrir slysi
Rannsóknaniðurstöður Algengar	Þyngdartap

Í töflu 2 eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki sem fengu meðferð með rivastigmini hylkjum.

Tafla 2

Efnaskipti og næring Algengar Algengar	Minnkuð matarlyst Ofþornun
Geðræn vandamál Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi Kvíði Eirðarleysi Ofskynjanir, sjónrænar Þunglyndi Árásargirni
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Skjálfti Sundl Svefndrungi Höfuðverkur Parkinsonsveiki (versnun) Hæghreyfingar Ranghreyfingar Vanhreyfni Vélrænn stíðleiki í hreyfingum (cogwheel rigidity) Vöðvaspennnutruflun Hliðarsveigja á hrygg (pleurothotonus) (Pisa heilkenni)
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hægsláttur Gáttatíf A-V leiðslurof Heilkenni sjúks sínushnútar
Æðar Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Lágþrýstingur
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar	Ógleði Uppköst Niðurgangur Kviðverkir og meltingartruflanir Óhófleg munnvatnsmyndun
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð Algengar	Ofsvitnun

Tíðni ekki þekkt	Ofnæmishúðbólga (útbreidd)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Fall
Algengar	Þreyta og þróttleysi
Algengar	Röskun á göngulagi
Algengar	Parkinsonsgöngulag

Í töflu 3 kemur fram fjöldi og hlutfall sjúklinga sem sýndu fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglað versnun einkenna Parkinsonsveiki í klínísku rannsókninni sem gerð var á notkun rivastigmis hjá sjúklingum með vitglöp í tengslum við Parkinsonsveiki og stóð yfir í 24 vikur.

Tafla 3

Fyrirfram skilgreindar aukaverkanir sem gætu endurspeglað versnun einkenna Parkinsonsveiki hjá sjúklingum með vitglöp í Parkinsonsveiki	Rivastigmin n (%)	Lyfleysa n (%)
Heildarfjöldi sjúklinga í rannsókninni	362 (100)	179 (100)
Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk fyrirfram skilgreinda aukaverkun (aukaverkanir)	99 (27,3)	28 (15,6)
Skjálfti	37 (10,2)	7 (3,9)
Fall	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonsveiki (versnun)	12 (3,3)	2 (1,1)
Óhófleg munnvatnsmyndun	5 (1,4)	0
Ranghreyfingar	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonsheilkenni	8 (2,2)	1 (0,6)
Vanhreyfingar	1 (0,3)	0
Hreyfingaraskanir (movement disorder)	1 (0,3)	0
Hæghreyfingar	9 (2,5)	3 (1,7)
Vöðvaspennutruflun	3 (0,8)	1 (0,6)
Afbrigðilegt göngulag	5 (1,4)	0
Vöðvastífleiki	1 (0,3)	0
Jafnvægisraskanir	3 (0,8)	2 (1,1)
Stoðkerfisstirðleiki	3 (0,8)	0
Stirðleiki	1 (0,3)	0
Hreyfiraskanir (motor dysfunction)	1 (0,3)	0

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Þegar um ofskömmtnun af slysní hefur verið að ræða, hafa í flestum tilvikum ekki komið fram nein klínísk einkenni og nánast allir sjúklinganna hafa haldið áfram meðferð með rivastigmini 24 klukkustundum eftir ofskömmtnuna.

Greint hefur verið frá kólinvirkum eiturverkunum með einkennum vegna örvunar múskarínviðtaka sem koma fram við miðlungsmikla eitrun, svo sem ljósopsþrengingu, hitaroða, meltingarfærakvillum þar með talið kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi, hægtakti, berkjukrömpum og auknu seyti í berkjum, ofsvitnun, ósjálfráðum þvaglátum og/eða hægðum, táraseytingu, lágþrýstingi og óhóflegri munnvatnsmyndun.

Í alvarlegri tilvikum geta komið fram áhrif vegna örvunar nikótínviðtaka svo sem vöðvamáttleysi, vöðvatitringur, krampar og öndunarstopp sem getur verið banvænt.

Auk þess hefur verið greint frá sundli, skjálfta, höfuðverk, svefnhöfga, ringlunarástandi, háþrýstingi, ofskynjunum og lasleika eftir markaðssetningu lyfsins.

Meðhöndlun

Vegna þess að helmingunartími rivastigmis í plasma er u.þ.b. 1 klst. og hömlun á acetýlkólinesterasa varir í u.þ.b. 9 klst., er mælt með því þegar um er að ræða ofskömmtnun án einkenna að gert sé hlé á notkun rivastigmis næsta sólarhringinn. Þegar um ofskömmtnun með verulegri ógleði og uppköstum er að ræða, ætti að íhuga notkun uppsölustillandi lyfja. Veita skal meðferð við öðrum aukaverkunum í samræmi við einkenni og eftir þörfum.

Nota má atropin við alvarlegri ofskömmtnun. Mælt er með 0,03 mg/kg af atropinsúlfati í bláæð í upphafi, og eftir það er atropin gefið í samræmi við klíniska svörun sjúklingsins. Ekki er mælt með notkun scopolamins sem mótefnis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psychoanaleptica), kólinesterasahemlar, ATC-flokkur: N06DA03.

Rivastigmin er acetýl- og bútýrýlkólinesterasahemill af carbamat gerð, sem er talinn auðvelda flutning kólinvirkra taugaboða með því að hægja á niðurbroti acetýlkólíns sem starfhæfar kólinvirkar taugafurur gefa frá sér. Þannig getur rivastigmin haft bætandi áhrif á kólinvirk vitglöp sem tengjast Alzheimerssjúkdómi og Parkinsonsveiki.

Rivastigmin verkar á markensímið með því að mynda fléttnu með samgildu tengi sem gerir ensímið óvirkt um tíma. Hjá heilbrigðum ungum mönnum dregur 3 mg skammtur í inntöku úr acetýlkólinesterasa (AChE) virkni í heila- og mænuvökva um u.þ.b. 40% innan 1,5 klst. frá lyfjagjöf. Virkni ensímsins nær upphaflegu gildi u.þ.b. 9 klst. eftir að hámarkshömlun hefur náðst. Hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm var hömlun rivastigmis á AChE í heila- og mænuvökva skammtaháð að 6 mg tvisvar sinnum á dag, sem var stærsti skammtur sem var rannsakaður. Hömlun á bútýrýlkólinesterasavirkni í heila- og mænuvökva hjá 14 sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm sem voru meðhöndlaðir með rivastigmini var svipuð og á AChE.

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Alzheimerssjúkdómi

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmis með því að nota þrjú óháð, vettvangssértæk matstæki, sem metin voru með reglulegu millibili á 6 mánaða meðferðartíma. Um var að ræða ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, mæling á skilvitlegri starfsemi, á grundvelli frammistöðu), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, yfirgripsmikið allsherjarmat á sjúklingi framkvæmt af lækni þar sem mat þess sem annast sjúklinginn er tekið með) og PDS (Progressive Deterioration Scale, mat þess sem annast sjúklinginn á færni hans til athafna daglegs lífs, t.d. eigin umhirða, geta til að borða sjálfur, geta til að klæðast sjálfur, þátttaka í heimilisstörfum t.d. við innkaup, minni á færni til að ná áttun í umhverfinu sem og þátttaka í fjármálum heimilisins o.s.frv.).

Sjúklingarnir í rannsókninni voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24.

Niðurstöður fyrir klíniska svörun sem skiptir máli sem safnað var úr tveimur rannsóknum með sveigjanlegum skömmtnum af þeim þremur undirstöðu 26 vikna fjölsetra rannsóknum hjá sjúklingum með væg til í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp er að finna í töflu 4 hér á eftir. Klínískt marktæk framför í þessum rannsóknum var skilgreind fyrirfram sem minnst 4 stiga framför skv. ADAS-Cog, framför skv. CIBIC-Plus eða að minnsta kosti 10% framför skv. PDS.

Auk þess er post-hoc skilgreiningu á svörum að finna í sömu töflu. Önnur skilgreining á svörum er að það þurfti 4 stiga eða meiri framför á ADAS-Cog, enga versnun á CIBIC-Plus og enga versnun á PDS. Meðaltal raunverulegs dagsskammts fyrir svarendur í 6-12 mg hópnum, samkvæmt þessari skilgreiningu, var 9,3 mg. Mikilvægt er að taka fram að mælikvarðar sem voru notaðir í þessum tilgangi eru mismunandi og beinn samanburður á niðurstöðum fyrir mismunandi lyf er ekki réttmætur.

Tafla 4

	Sjúklingar með klínískt marktæka svörum (%)			
	Meðferðarákvörðunargreining (intent to treat)		Greining með aðferðinni „last observation carried forward“	
Mælingar á svörum	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Lyfleysa N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Lyfleysa N=444
ADAS-Cog: framför um minnst 4 stig	21 ^{***}	12	25 ^{***}	12
CIBIS-Plus: framfarir	29 ^{***}	18	32 ^{***}	19
PDS: minnst 10% framfarir	26 ^{***}	17	30 ^{***}	18
Minnst 4 stiga framfarir á ADAS-Cog án þess að versnun yrði skv. CIBIC-Plus og PDS	10 [*]	6	12 ^{**}	6

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

Klínískar rannsóknir á vitglöpum í Parkinsonsveiki

Sýnt hefur verið fram á virkni rivastigmins á vitglöp í Parkinsonsveiki, í 24 vikna fjölsetra, tvíblindri kjarnarannsókn með samanburði við lyfleysu og í 24 vikna opinni framlengingu rannsóknarinnar. Sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með MMSE (mini-mental state examination) skor 10-24. Virkni var staðfest með notkun tveggja óháðra kvarða sem metnir voru með reglulegu millibili í 6 mánaða meðferðarlötu, eins og fram kemur í töflu 5 hér á eftir: ADAS-Cog, sem er mat á skilvitlegri starfsemi og heildarmatið ADCS-CGIC (Alzheimer's disease cooperative study-clinician's global impression of change).

Tafla 5

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Lyfleysa
ITT + RDO þýði	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	2,88 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við 0,007 ²	
ITT + LOCF þýði	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Á ekki við	Á ekki við
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	3,54 ¹ <0,001 ¹		Á ekki við <0,001 ²	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunngildi ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.

² Meðaltöl upplýsinga eru tilgreind til hagræðis, flokkunargreining gerð með van Elteren prófi.

ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs; LOCF: Last observation carried forward.

Enda þótt sýnt hafi verið fram á áhrif meðferðar hjá öllu rannsóknarþýðinu bentu gögn til þess að meiri áhrif meðferðar samanborið við lyfleysu kæmu fram hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með í meðallagi mikil vitglöp í Parkinsonsveiki. Einnig sáust meiri áhrif meðferðar hjá þeim sjúklingum sem voru með ofsjónir (sjá töflu 6).

Tafla 6

Vitglöp í Parkinsonsveiki	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Lyfleysa
	Sjúklingar með ofsjónir		Sjúklingar án ofsjóna	
ITT + RDO þýði	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Sjúklingar með í meðallagi mikil vitglöp (MMSE 10-17)		Sjúklingar með væg vitglöp (MMSE 18-24)	
ITT + RDO þýði	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Meðaltal grunngildis ± staðalfrávik	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Meðaltals breyting eftir 24 vikur ± staðalfrávik	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aðlagður meðferðarmunur p-gildi samanborið við lyfleysu	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA með meðferð og land sem þætti og grunngildi ADAS-Cog sem skýribreytu (covariate). Jákvætt gildi breytingar gefur til kynna að um framfarir sé að ræða.

ITT: Intent-to-treat; RDO: Retrieved drop outs.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rivastigmini hjá öllum undirhópum barna við meðferð við Alzheimersvitglöpum og vitglöpum hjá sjúklingum með sjálfvakta Parkinsonsveiki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Rivastigmin munndreifitafla er jafngild rivastigmin hylkjum, hraði og umfang frásogs eru sambærileg. Rivastigmin munndreifitöflur má nota sem valkost við rivastigmin hylki.

Frásog

Rivastigmin frásogast hratt og að fullu. Hámarkspéttni í plasma næst eftir um 1 klst. Vegna milliverkana rivastigmis og markensímsins eykst aðgengi lyfsins 1,5 sinnum meira en sem samsvarar stækkun skammta. Heildaraðgengi eftir 3 mg skammt er u.þ.b. 36%±13%. Sé rivastigmin gefið með mat, seinkar frásogi (t_{max}) um 90 mínútur, C_{max} minnkar og AUC eykst um u.þ.b. 30%.

Dreifing

Um það bil 40% rivastigmis eru bundin plasmapróteinum. Það fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld og hefur dreifingarrúmmál á bilinu 1,8-2,7 l/kg.

Umbrot

Rivastigmin umbrottnar hratt og mikið (helmingunartími í plasma er um 1 klst.), fyrst og fremst með kólnesterasamiðluðu vatnsrofi yfir í decarbamyl umbrotsefni. Þetta umbrotsefni veldur óverulegri hömlun á acetylcholinesterasa *in vitro* (<10%).

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er gert ráð fyrir lyfjahvarfamilliverkunum við lyf sem umbrottna fyrir tilstilli eftirtalinna sýtókróm ísoensíma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eða CYP2B6. Samkvæmt upplýsingum úr dýrarannsóknum koma helstu sýtókróm P450 ísoensímín óverulega að umbrotum rivastigmíns. Heildar plasmaúthreinsun rivastigmíns var um 130 l/klst. eftir 0,2 mg skammt í bláæð og minnkaði í 70 l/klst. eftir 2,7 mg skammt í bláæð.

Brotthvarf

Óbreytt rivastigmin finnst ekki í þvagi; helsta brotthvarfsleiðin er útskilnaður umbrotsefna um nýru. Þegar ¹⁴C-rivastigmin var gefið, var brotthvarf um nýru hratt og nánast algert (>90%) innan 24 klst. Innan við 1% af gefnum skammti skilst út í hægðum. Engin uppsöfnun verður á rivastigmini eða decarbamyl umbrotsefninu hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm.

Lyfjahvarfagreining á þýði sýndi að notkun nikótíns eykur úthreinsun rivastigmíns eftir inntöku um 23% hjá sjúklingum með Alzheimerssjúkdóm (n=75 reykingafólk og 549 sem ekki reykja) eftir inntöku rivastigmíns hylkja í skömmtum sem nema allt að 12 mg/sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þó að aðgengi rivastigmíns sé meira hjá öldruðum en ungum heilbrigðum sjálfboðaliðum, sýndu rannsóknir á Alzheimerssjúklingum á aldrinum 50 til 92 ára, engar breytingar á aðgengi með aldri.

Skert lifrarstarfsemi

Gildi C_{max} fyrir rivastigmin var um 60% hærra og AUC fyrir rivastigmin var meira en helmingi stærra hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Gildi C_{max} og AUC fyrir rivastigmin voru meira en helmingi hærri hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum; þó urðu engar breytingar á C_{max} og AUC fyrir rivastigmin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, músum og hundum sýndu einungis áhrif sem tengjast óhóflegum lyfhrifum. Engar eiturverkanir á marklíffæri sáust. Í dýrarannsóknum náðust ekki öryggismörk vegna útsetningar hjá mönnum vegna þess hve viðkvæm dýralíkön voru notuð.

Rivastigmin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, nema í litningaafbrigðileikaprófi í úteitilfrumum manna við skammt sem var 10^4 sinnum hámarks klínískur skammtur. Örkjarnapróf *in vivo* var neikvætt. Meginumbrotsefnið NAP226-90 sýndi heldur ekki hugsanleg eituráhrif á erfðaeefni.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum á músum og rottum við stærsta skammt sem þoldist, en útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess, var minni en útsetning hjá mönnum. Að teknu tilliti til líkamsyfirborðs var útsetning fyrir rivastigmini og umbrotsefnum þess um það bil hin sama og við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sem er 12 mg/dag; þegar borið var saman við hámarksskammt fyrir menn náðist allt að sexföldun hjá dýrum.

Rivastigmin fer yfir fylgu og berst í mjólk hjá dýrum. Rannsóknir á lyfinu gefnu með inntöku hjá rottum og kaninum á meðgöngu, bentu ekki til þess að rivastigmin hefði fósturskemmandi áhrif. Í rannsóknum á lyfinu gefnu til inntöku hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu engar aukaverkanir af

völdum rivastigmis fram á frjósemi eða æxlunargetu hvorki hjá kynslóð foreldranna eða afkvæma foreldranna.

Í rannsókn hjá kaninum kom fram að rivastigmin getur hugsanlega valdið vægri ertingu í auga/slímhúð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópylsellulósi
Mintubragðefni (piparmintuolía, maísmaltóðextrín)
Piparmintubragðefni (maltóðextrín, arabískt gúmmí, sorbitól (E420), kornmintuolía, L-mentol)
Krospóvíðón
Kalsíumsilikat
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

14 x 1 (aðeins fyrir 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eða 112 x 1 tafla í OPA/ál/PVC þynnufilmu og PET/ál þynnu sem fletta má af í götuðum stakskammtaþynnupakkningum í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Nimvastid 1,5 mg munndreifitöflur

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

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

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

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

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

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

Nimvastid 3 mg munndreifitöflur

28 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/032

30 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/033

56 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/034

60 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/035

112 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg munndreifitöflur

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

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

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

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

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

Nimvastid 6 mg munndreifitöflur

28 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/042

30 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/043

56 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/044

60 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/045

112 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/046

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. maí 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA Á ÖSKJUR FYRIR ÞYNNUR OG ÍLÁT OG MIÐI Á ÍLÁT

1. HEITI LYFS

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Þynna:

14 hörð hylki
28 hörð hylki
30 hörð hylki
56 hörð hylki
60 hörð hylki
112 hörð hylki

Ílát:

200 hörð hylki
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið hylkin heil, hvorki má mylja né opna þau.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 1,5 mg (aðeins á miða á öskju)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

(aðeins á miða á öskju)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

(aðeins á miða á öskju)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA Á ÖSKJUR FYRIR ÞYNNUR OG ÍLÁT OG MIÐI Á ÍLÁT

1. HEITI LYFS

Nimvastid 3 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Þynna:

28 hörð hylki
30 hörð hylki
56 hörð hylki
60 hörð hylki
112 hörð hylki

Ílát:

200 hörð hylki
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið hylkin heil, hvorki má mylja né opna þau.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 3 mg (aðeins á miða á öskju)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

(aðeins á miða á öskju)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

(aðeins á miða á öskju)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 3 mg hörð hylki

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA Á ÖSKJUR FYRIR ÞYNNUR OG ÍLÁT OG MIÐI Á ÍLÁT

1. HEITI LYFS

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 4,5 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Þynna:

28 hörð hylki
30 hörð hylki
56 hörð hylki
60 hörð hylki
112 hörð hylki

Ílát:

200 hörð hylki
250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið hylkin heil, hvorki má mylja né opna þau.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 4,5 mg (aðeins á miða á öskju)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

(aðeins á miða á öskju)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

(aðeins á miða á öskju)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA Á ÖSKJUR FYRIR ÞYNNUR OG ÍLÁT OG MIÐI Á ÍLÁT

1. HEITI LYFS

Nimvastid 6 mg hörð hylki
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Þynna:

28 hörð hylki

30 hörð hylki

56 hörð hylki

60 hörð hylki

112 hörð hylki

Ílát:

200 hörð hylki

250 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið hylkin heil, hvorki má mylja né opna þau.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 6 mg (aðeins á miða á öskju)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

(aðeins á miða á öskju)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

(aðeins á miða á öskju)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 6 mg hörð hylki

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 1,5 mg munndreifitöflur
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

Innheldur sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreifitafla

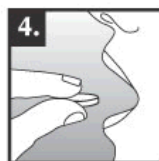
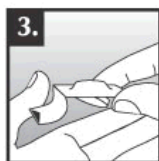
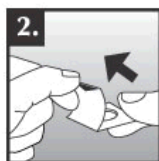
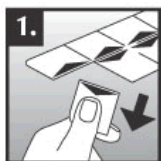
14 x 1 munndreifitafla
28 x 1 munndreifitafla
30 x 1 munndreifitafla
56 x 1 munndreifitafla
60 x 1 munndreifitafla
112 x 1 munndreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Ekki handfjatla töflurnar með blautum höndum þar sem töflurnar gætu brotnað í sundur.

1. Haldið um brúnir þynnulengjunnar og losið eina þynnueiningu af lengjunni með því að rífa varlega meðfram götunum í kringum hana.
2. Togið upp endann á þynnunni og flettið henni alveg af.
3. Veltið töflunni í lófann.
4. Setjið töfluna á tunguna um leið og hún hefur verið tekin úr umbúðunum.



Leysið töfluna upp í munninum og kyngið henni með eða án vatns.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 1,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 1,5 mg munndreifitöflur

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

1. Rífið.
2. Flettið af.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 3 mg munndreifitöflur
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 3 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

Innheldur sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreifitafla

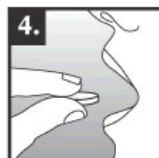
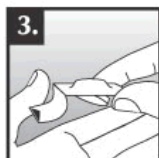
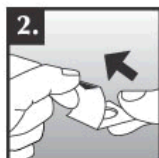
28 x 1 munndreifitafla
30 x 1 munndreifitafla
56 x 1 munndreifitafla
60 x 1 munndreifitafla
112 x 1 munndreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Ekki handfjatla töflurnar með blautum höndum þar sem töflurnar gætu brotnað í sundur.

1. Haldið um brúnir þynnulengjunnar og losið eina þynnueiningu af lengjunni með því að rífa varlega meðfram götunum í kringum hana.
2. Togið upp endann á þynnunni og flettið henni alveg af.
3. Veltið töflunni í lófann.
4. Setjið töfluna á tunguna um leið og hún hefur verið tekin úr umbúðunum.



Leysið töfluna upp í munninum og kyngið henni með eða án vatns.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 3 mg munndreifitöflur

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

1. Rífið.
2. Flettið af.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 4,5 mg munndreifitöflur
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 4,5 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

Innheldur sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreifitafla

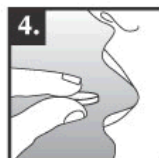
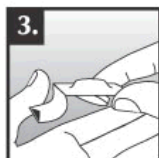
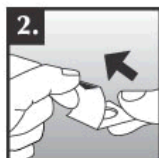
28 x 1 munndreifitafla
30 x 1 munndreifitafla
56 x 1 munndreifitafla
60 x 1 munndreifitafla
112 x 1 munndreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Ekki handfjatla töflurnar með blautum höndum þar sem töflurnar gætu brotnað í sundur.

1. Haldið um brúnir þynnulengjunnar og losið eina þynnueiningu af lengjunni með því að rífa varlega meðfram götunum í kringum hana.
2. Togið upp endann á þynnunni og flettið henni alveg af.
3. Veltið töflunni í lófann.
4. Setjið töfluna á tunguna um leið og hún hefur verið tekin úr umbúðunum.



Leysið töfluna upp í munninum og kyngið henni með eða án vatns.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

28 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/037
30 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/038
56 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/039
60 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/040
112 x 1 munndreifitafla: EU/1/09/525/041

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 4,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 4,5 mg munndreifitöflur

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

1. Rífið.
2. Flettið af.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 6 mg munndreifitöflur
rivastigmin

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 6 mg af rivastigmini.

3. HJÁLPAREFNI

Innheldur sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreifitafla

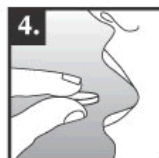
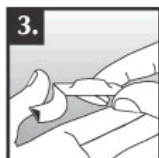
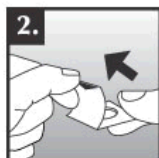
28 x 1 munndreifitafla
30 x 1 munndreifitafla
56 x 1 munndreifitafla
60 x 1 munndreifitafla
112 x 1 munndreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Ekki handfjatla töflurnar með blautum höndum þar sem töflurnar gætu brotnað í sundur.

1. Haldið um brúnir þynnulengjunnar og losið eina þynnueiningu af lengjunni með því að rífa varlega meðfram götunum í kringum hana.
2. Togið upp endann á þynnunni og flettið henni alveg af.
3. Veltið töflunni í lófann.
4. Setjið töfluna á tunguna um leið og hún hefur verið tekin úr umbúðunum.



Leysið töfluna upp í munninum og kyngið henni með eða án vatns.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Nimvastid 6 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Nimvastid 6 mg munndreifitöflur

rivastigmin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

1. Rífið.
2. Flettið af.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nimvastid 1,5 mg hylki, hörð

Nimvastid 3 mg hylki, hörð

Nimvastid 4,5 mg hylki, hörð

Nimvastid 6 mg hylki, hörð

rivastigmin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nimvastid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nimvastid
3. Hvernig nota á Nimvastid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nimvastid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nimvastid og við hverju það er notað

Virka efnið í Nimvastid er rivastigmin.

Rivastigmin tilheyrir flokki efna sem kallast kólnesterasahemlar. Hjá sjúklingum með Alzheimersvitglöp eða vitglöp í Parkinsonsveiki deyja ákveðnar taugafrumur í heilanum, sem leiðir til lítils magns af taugaboðefninu acetýlkólíni (efni sem gerir taugafrumunum kleift að hafa samskipti hver við aðra). Rivastigmin verkar með því að hindra ensímin sem brjóta niður acetýlkólín, acetýlkólnesterasa og bútýrýlkólnesterasa. Með því að hindra þessi ensím, veldur Nimvastid því að magn acetýlkólíns eykst í heilanum, sem aðstoðar við að draga úr einkennum Alzheimerssjúkdóms og vitglapa í Parkinsonsveiki.

Nimvastid er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með væg eða í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp, versnandi heilasjúkdóm sem hefur stigvaxandi áhrif á minni, vitsmunalega getu og hegðun. Hylkin og munndreifitöflurnar eru einnig notuð til meðferðar við vitglöpum hjá fullorðnum sjúklingum með Parkinsonsveiki.

2. Áður en byrjað er að nota Nimvastid

Ekki má nota Nimvastid

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivastigmini (virka efnið í Nimvastid) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með húðviðbrögð sem breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef staðbundin viðbrögð eru svæsnari (svo sem blöðrur, aukin bólga í húð, þroti) og ef þau minnka ekki innan 48 klukkustunda eftir að forðaplásturinn hefur verið fjarlægður.

Ef þetta á við um þig skaltu segja læknum frá því og ekki nota Nimvastid.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Nimvastid er notað:

- ef þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm eins og hjartsláttaróreglu eða hægán hjartslátt,

lengingu á QTc bili, margbreytilegan sleglahraðtakt eða ert með lítið magn af kalíum eða magnesíum í blóði.

- ef þú ert með eða hefur fengið virkt magasár.
- ef þú átt í erfiðleikum eða hefur átt í erfiðleikum með þvaglát.
- ef þú ert með eða hefur fengið krampa.
- ef þú ert með eða hefur verið með astma eða alvarlegan sjúkdóm í öndunarfærum.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta lifrastarfsemi.
- ef þú ert með skjálfta.
- ef þú ert mjög léttur/létt.
- ef þú ert með einkenni frá meltingarvegi svo sem ógleði, uppköst og niðurgang. Þú gætir ofþornað (misst of mikinn vökva) ef uppköst og niðurgangur eru viðvarandi.

Ef eitthvað af þessu á við um þig getur læknirinn þurft að hafa nánara eftirlit með þér á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Nimvastid í meira en þrjá daga, skaltu ekki nota næsta skammt fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

Börn og unglingar

Notkun Nimvastid á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

Notkun annarra lyfja samhliða Nimvastid

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nimvastid á ekki að nota á sama tíma og önnur lyf sem verka á svipaðan hátt og Nimvastid. Nimvastid getur haft áhrif á andkólnvirk lyf (lyf sem notuð eru til að draga úr magaverkjum eða magakrömpum, til meðferðar við Parkinsonsveiki eða til að koma í veg fyrir ferðaveiki).

Nimvastid á ekki að nota á sama tíma og metoclopramíð (lyf sem notað er til að draga úr eða koma í veg fyrir ógleði og uppköst). Ef þessi tvö lyf eru notuð samhliða getur það valdið vandamálum eins og stífum útlimum og handskjálfta.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð á meðan þú tekur Nimvastid, skalt þú láta lækinn vita áður en þér eru gefin svæfingalyf því Nimvastid getur aukið áhrif sumra vöðvaslakandi lyfja í svæfingu.

Gæta skal varúðar þegar Nimvastid er tekið ásamt beta-bökkum (lyf eins og atenólól notuð við háþrýstingi, hjartaöng og öðrum hjartasjúkdómum). Ef þessi tvö lyf eru notuð samhliða getur það valdið vandamálum eins og að það hægist á hjartslætti (hægsláttur) sem leiðir til yfirliðs eða meðvitundarleysis.

Gæta skal varúðar þegar Nimvastid er tekið ásamt öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á hjartslátt eða rafleiðni hjartans (lenging á QT bili).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð þarf að meta ávinning af notkun Nimvastid á móti hugsanlegum áhrifum á fóstrið. Nimvastid á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur sem nota Nimvastid mega ekki hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Læknirinn mun segja þér hvort sjúkdómurinn komi í veg fyrir að þú getir ekið eða stjórnað vélum á öruggan hátt. Nimvastid getur valdið sundli og syfju, aðallega í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Ef þú finnur fyrir sundli eða syfju skaltu ekki aka, stjórna vélum eða framkvæma störf

sem krefjast athygli.

3. Hvernig nota á Nimvastid

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig á að hefja meðferð

Lækinn mun segja þér hvaða skammt af Nimvastid þú átt að nota.

- Meðferð er yfirleitt hafin með litlum skammti.
- Lækinn mun auka skammtinn smám saman eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.
- Stærsti skammtur sem má nota er 6,0 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lækinn mun, með reglulegu millibili, meta hvort lyfið hentar þér. Lækinn mun einnig fylgjast með þyngd þinni á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Nimvastid í meira en þrjá daga, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú notar næsta skammt.

Notkun lyfsins

- Segðu þeim sem annast þig að þú notir Nimvastid.
- Til að lyfið gagnist þér þarftu að nota það á hverjum degi.
- Notaðu Nimvastid tvisvar sinnum á dag, á morgnana og á kvöldin, með mat.
- Gleypið hylkin í heilu lagi með vökva.
- Það má hvorki opna né mylja hylkin.

Ef tekinn er stærri skammtur af Nimvastid en mælt er fyrir um

Segðu læknum ef þú hefur af slysi notað meira af Nimvastid en þú áttir að gera. Þú gætir þurft á lækni meðferð að halda. Sumir sem fyrir slysi hafa notað of mikið af Nimvastid hafa fengið ógleði, uppköst, niðurgang, háan blóðþrýsting og ofskynjanir. Hægur hjartsláttur og yfirlið geta líka komið fyrir.

Ef gleymist að nota Nimvastid

Ef þú hefur gleymt að taka Nimvastid skammtinn þinn, skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið algengari í upphafi meðferðar með lyfinu eða þegar skammtar eru auknir. Yfirleitt hverfa aukaverkanir smám saman þegar líkaminn hefur vanist lyfinu.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Lystarleysi
- Meltingarfæravandamál eins og ógleði eða uppköst, niðurgangur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kvíði
- Sviti
- Höfuðverkur
- Brjóstsvíði

- Þyngdartap
- Kviðverkir
- Æsingur
- Þreyta eða máttleysi
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti eða ringlun
- Minnkuð matarlyst
- Martraðir
- Syfja

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þunglyndi
- Erfiðleikar með svefn
- Yfirlið eða fall fyrir slysn
- Breytingar á lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Brjóstverkur
- Útbrot, kláði
- Flog (krampar)
- Sár í maga eða þörmum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Hár blóðþrýstingur
- Þvagfærasýking
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Hjartsláttartruflanir, t.d. hraður eða hægur hjartsláttur
- Blæðing í meltingarvegi – kemur fram sem blóð í hægðum eða uppköstum
- Brisbólga – einkennin eru m.a. miklir verkir í efri hluta kviðar, oft með ógleði eða uppköstum
- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki, erfiðleikar við hreyfingu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Svæsin uppköst sem geta leitt til þess að gat komi á vélindað
- Ofþornun (of mikið vökvatap)
- Lifrarsjúkdómar (gulleit húð, gulnun hvítunnar í augunum, óeðlilega dökkt þvag eða óútskýrð ógleði, uppköst, þreyta og lystarleysi)
- Árásargirni, eirðarleysi
- Óreglulegur hjartsláttur
- Pisa heilkenni (sjúkdómur sem felur í sér ósjálfráða vöðvasamdrætti ásamt óeðlilegri sveigju á líkamanum og höfðinu til annarrar hliðar)

Sjúklingar með vitglöp og Parkinsonsveiki

Sumar aukaverkanir koma oftast fyrir hjá þessum sjúklingum. Þeir fá einnig einhverjar aukaverkanir til viðbótar:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skjálfti
- Fall fyrir slysn

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kviði
- Eirðarleysi
- Hægur og hraður hjartsláttur
- Erfiðleikar með svefn
- Of mikil munnvatnsmyndun og ofþornun
- Óeðlilega hægur eða ósjálfráðar hreyfingar

- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki, erfiðleikar við hreyfingu og vöðvamáttleysi
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Þunglyndi
- Hár blóðþrýstingur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Óreglulegur hjartsláttur og erfiðleikar með að stjórna hreyfingum
- Lágur blóðþrýstingur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Pisa heilkenni (sjúkdómur sem felur í sér ósjálfráða vöðvasamdrætti ásamt óeðlilegri sveigju á líkamanum og höfðinu til annarrar hliðar)
- Húðútbrot

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun rivastigmin forðaplástra og gætu komið fram við notkun harðra hylkja:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti
- Mikil ringlun
- Þvagleki (vangeta til að halda í sér þvagi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofvirkni (of mikil virkni, eirðarleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Ofnæmisviðbrögð í húð undan plástrinum svo sem blöðrumyndun eða húðbólga

Ef einhver þessara aukaverkana kemur fram skal hafa samband við lækinn vegna þess að þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nimvastid

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nimvastid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivastigminhýdrógentartrat. Hvert hart hylki inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eða

- 6 mg af rivastigmini.
- Önnur innihaldsefni í Nimvastid 1,5 mg hylkjum eru örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat innan í hylkinu og titantvíoxíð (E171), gult járnóxið (E172) og gelatín í hylkinu sjálfu.
- Önnur innihaldsefni í Nimvastid 3 mg, 4,5 mg og 6 mg hylkjum eru örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat innan í hylkinu og titantvíoxíð (E171), gult járnóxið (E172), rautt járnóxið (E172) og gelatín í hylkinu sjálfu.

Lýsing á útliti Nimvastid og pakkingastærðir

Nimvastid 1,5 mg hörð hylki sem innihalda hvítt til næstum hvítt duft eru gul með gulu loki.

Nimvastid 3 mg hörð hylki sem innihalda hvítt til næstum hvítt duft eru appelsínugul með appelsínugulu loki.

Nimvastid 4,5 mg hörð hylki sem innihalda hvítt til næstum hvítt duft eru rauðbrún með rauðbrúnu loki.

Nimvastid 6 mg hörð hylki sem innihalda hvítt til næstum hvítt duft eru appelsínugul með rauðbrúnu loki.

Þynnupakkning (PVC/PVDC/ál-þynna): öskjur með 14 (aðeins fyrir 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eða 112 hörðum hylkjum eru fáanlegar.

HDPE ílát: öskjur með 200 eða 250 hörðum hylkjum eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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. Busuttil 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.

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nimvastid 1,5 mg munndreifitöflur

Nimvastid 3 mg munndreifitöflur

Nimvastid 4,5 mg munndreifitöflur

Nimvastid 6 mg munndreifitöflur

rivastigmin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nimvastid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nimvastid
3. Hvernig nota á Nimvastid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nimvastid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nimvastid og við hverju það er notað

Virka efnið í Nimvastid er rivastigmin.

Rivastigmin tilheyrir flokki efna sem kallast kólnesterasahemlar. Hjá sjúklingum með Alzheimersvitglöp eða vitglöp í Parkinsonsveiki deyja ákveðnar taugafrumur í heilanum, sem leiðir til lítils magns af taugaboðefninu acetýlkólíni (efni sem gerir taugafrumunum kleift að hafa samskipti hver við aðra). Rivastigmin verkar með því að hindra ensímin sem brjóta niður acetýlkólín, acetýlkólnesterasa og bútýrýlkólnesterasa. Með því að hindra þessi ensím, veldur Nimvastid því að magn acetýlkólíns eykst í heilanum, sem aðstoðar við að draga úr einkennum Alzheimerssjúkdóms og vitglapa í Parkinsonsveiki.

Nimvastid er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með væg eða í meðallagi alvarleg Alzheimersvitglöp, versnandi heilasjúkdóm sem hefur stigvaxandi áhrif á minni, vitsmunalega getu og hegðun. Hylkin og munndreifitöflurnar eru einnig notuð til meðferðar við vitglöpum hjá fullorðnum sjúklingum með Parkinsonsveiki.

2. Áður en byrjað er að nota Nimvastid

Ekki má nota Nimvastid

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivastigmini (virka efnið í Nimvastid) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með húðviðbrögð sem breiðast út fyrir plásturssvæðið, ef staðbundin viðbrögð eru svæsnari (svo sem blöðrur, aukin bólga í húð, þroti) og ef þau minnka ekki innan 48 klukkustunda eftir að forðaplásturinn hefur verið fjarlægður.

Ef þetta á við um þig skaltu segja læknum frá því og ekki nota Nimvastid.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Nimvastid er notað:

- ef þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm eins og hjartsláttaróreglu eða hægán hjartslátt,

lengingu á QTc bili, margbreytilegan sleglahraðtakt eða ert með lítið magn af kalíum eða magnesíum í blóði.

- ef þú ert með eða hefur fengið virkt magasár.
- ef þú átt í erfiðleikum eða hefur átt í erfiðleikum með þvaglát.
- ef þú ert með eða hefur fengið krampa.
- ef þú ert með eða hefur verið með astma eða alvarlegan sjúkdóm í öndunarfærum.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með eða hefur verið með skerta lifrastarfsemi.
- ef þú ert með skjálfta.
- ef þú ert mjög léttur/létt.
- ef þú ert með einkenni frá meltingarvegi svo sem ógleði, uppköst og niðurgang. Þú gætir ofþornað (misst of mikinn vökva) ef uppköst og niðurgangur eru viðvarandi.

Ef eitthvað af þessu á við um þig getur læknirinn þurft að hafa nánara eftirlit með þér á meðan þú notar þetta lyf.

Ef þú hefur ekki notað Nimvastid í meira en þrjá daga, skaltu ekki nota næsta skammt fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

Börn og unglingar

Notkun Nimvastid á ekki við hjá börnum við meðferð við Alzheimerssjúkdómi.

Notkun annarra lyfja samhliða Nimvastid

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nimvastid á ekki að nota á sama tíma og önnur lyf sem verka á svipaðan hátt og Nimvastid. Nimvastid getur haft áhrif á andkólnvirk lyf (lyf sem notuð eru til að draga úr magaverkjum eða magakrömpum, til meðferðar við Parkinsonsveiki eða til að koma í veg fyrir ferðaveiki).

Nimvastid á ekki að nota á sama tíma og metoclopramíð (lyf sem notað er til að draga úr eða koma í veg fyrir ógleði og uppköst). Ef þessi tvö lyf eru notuð samhliða getur það valdið vandamálum eins og stífum útlimum og handskjálfta.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð á meðan þú tekur Nimvastid, skalt þú láta lækinn vita áður en þér eru gefin svæfingalyf því Nimvastid getur aukið áhrif sumra vöðvaslakandi lyfja í svæfingu.

Gæta skal varúðar þegar Nimvastid er tekið ásamt beta-bökkum (lyf eins og atenólól notuð við háþrýstingi, hjartaöng og öðrum hjartasjúkdómum). Ef þessi tvö lyf eru notuð samhliða getur það valdið vandamálum eins og að það hægist á hjartslætti (hægsláttur) sem leiðir til yfirliðs eða meðvitundarleysis.

Gæta skal varúðar þegar Nimvastid er tekið ásamt öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á hjartslátt eða rafleiðni hjartans (lenging á QT bili).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð þarf að meta ávinning af notkun Nimvastid á móti hugsanlegum áhrifum á fóstrið. Nimvastid á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur sem nota Nimvastid mega ekki hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Læknirinn mun segja þér hvort sjúkdómurinn komi í veg fyrir að þú getir ekið eða stjórnað vélum á öruggan hátt. Nimvastid getur valdið sundli og syfju, aðallega í upphafi meðferðar eða þegar skammtar eru stækkaðir. Ef þú finnur fyrir sundli eða syfju skaltu ekki aka, stjórna vélum eða framkvæma störf

sem krefjast athygli.

Nimvastid inniheldur sorbitól (E420)

Nimvastid 1,5 mg munndreifitöflur: Lyfið inniheldur 0,00525 mg af sorbitóli í hverri 1,5 mg munndreifitöflu.

Nimvastid 3 mg munndreifitöflur: Lyfið inniheldur 0,0105 mg af sorbitóli í hverri 3 mg munndreifitöflu.

Nimvastid 4,5 mg munndreifitöflur: Lyfið inniheldur 0,01575 mg af sorbitóli í hverri 4,5 mg munndreifitöflu.

Nimvastid 6 mg munndreifitöflur: Lyfið inniheldur 0,021 mg af sorbitóli í hverri 6 mg munndreifitöflu.

3. Hvernig nota á Nimvastid

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig á að hefja meðferð

Lækinnirinn mun segja þér hvaða skammt af Nimvastid þú átt að nota.

- Meðferð er yfirleitt hafin með litlum skammti.
- Lækinnirinn mun auka skammtinn smám saman eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.
- Stærsti skammtur sem má nota er 6,0 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lækinnirinn mun, með reglulegu millibili, meta hvort lyfið hentar þér. Lækinnirinn mun einnig fylgjast með þyngd þinni á meðan þú notar þetta lyf.

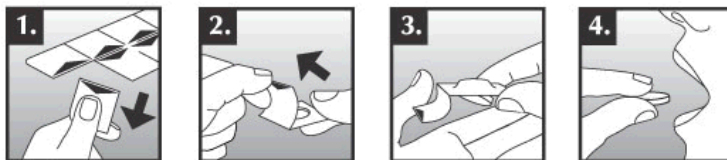
Ef þú hefur ekki notað Nimvastid í meira en þrjá daga, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú notar næsta skammt.

Notkun lyfsins

- Segðu þeim sem annast þig að þú notir Nimvastid.
- Til að lyfið gagnist þér þarftu að nota það á hverjum degi.
- Notaðu Nimvastid tvisvar sinnum á dag, einu sinni með morgunverðinum og einu sinni með kvöldverðinum. Munnurinn á að vera tómur áður en taflan er tekin.

Nimvastid munndreifitöflur eru viðkvæmar. Þeim skal ekki þrýsta út í gegnum þynnuna í þynnupakkningunni þar sem það myndi skemma töfluna. Ekki handleika töflurnar með blautum höndum þar sem töflurnar gætu brotnað í sundur. Takið töfluna úr umbúðunum á eftirfarandi hátt:

1. Haldið um brúnir þynnulengjunnar og losið eina þynnueiningu af lengjunni með því að rífa varlega meðfram götunum í kringum hana.
2. Togið upp endann á þynnunni og flettið henni alveg af.
3. Veltið töflunni í lófann.
4. Setjið töfluna á tunguna um leið og hún hefur verið tekin úr umbúðunum.



Eftir nokkrar sekúndur byrjar taflan að sundrast í munninum og síðan er hægt að kyngja henni án vatns. Munnurinn á að vera tómur áður en taflan er sett á tunguna.

Ef tekinn er stærri skammtur af Nimvastid en mælt er fyrir um

Segðu læknum ef þú hefur af slysi notað meira af Nimvastid en þú áttir að gera. Þú gætir þurft á lækni meðferð að halda. Sumir sem fyrir slysi hafa notað of mikið af Nimvastid hafa fengið ógleði, uppköst, niðurgang, háan blóðþrýsting og ofskynjanir. Hægur hjartsláttur og yfirlið geta líka komið

fyrir.

Ef gleymist að nota Nimvastid

Ef þú hefur gleymt að taka Nimvastid skammtinn þinn, skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið algengari í upphafi meðferðar með lyfinu eða þegar skammtar eru auknir. Yfirleitt hverfa aukaverkanir smám saman þegar líkaminn hefur vanist lyfinu.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Lystarleysi
- Meltingarfæravandamál eins og ógleði eða uppköst, niðurgangur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kviði
- Sviti
- Höfuðverkur
- Brjóstsviði
- Þyngdartap
- Kviðverkir
- Æsingur
- Þreyta eða máttleysi
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti eða ringlun
- Minnkuð matarlyst
- Martraðir
- Syfja

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þunglyndi
- Erfiðleikar með svefn
- Yfirlið eða fall fyrir slysi
- Breytingar á lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Brjóstverkur
- Útbrot, kláði
- Flog (krampar)
- Sár í maga eða þörmum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Hár blóðþrýstingur
- Þvagfærasýking
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Hjartsláttartruflanir, t.d. hraður eða hægur hjartsláttur
- Blæðing í meltingarvegi – kemur fram sem blóð í hægðum eða uppköstum
- Brisbólga – einkennin eru m.a. miklir verkir í efri hluta kviðar, oft með ógleði eða uppköstum
- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki, erfiðleikar við hreyfingu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Svæsin uppköst sem geta leitt til þess að gat komi á vélindað
- Ofþornun (of mikið vökvatap)
- Lifrarsjúkdómar (gulleit húð, gulnun hvítunnar í augunum, óeðlilega dökkt þvag eða óútskýrð ógleði, uppköst, þreyta og lystarleysi)
- Árásargirni, eirðarleysi
- Óreglulegur hjartsláttur
- Pisa heilkenni (sjúkdómur sem felur í sér ósjálfráða vöðvasamdrætti ásamt óeðlilegri sveigju á líkamanum og höfðinu til annarrar hliðar)

Sjúklingar með vitglöp og Parkinsonsveiki

Sumar aukaverkanir koma oftast fyrir hjá þessum sjúklingum. Þeir fá einnig einhverjar aukaverkanir til viðbótar:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skjálfti
- Fall fyrir slysn

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kvíði
- Eirðarleysi
- Hægur og hraður hjartsláttur
- Erfiðleikar með svefn
- Of mikil munnvatnsmyndun og ofþornun
- Óeðlilega hægur eða ósjálfráðar hreyfingar
- Einkenni Parkinsonsveiki versna eða svipuð einkenni koma fram – svo sem vöðvastirðleiki, erfiðleikar við hreyfingu og vöðvamáttleysi
- Að sjá hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- Þunglyndi
- Hár blóðþrýstingur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Óreglulegur hjartsláttur og erfiðleikar með að stjórna hreyfingum
- Lágur blóðþrýstingur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Pisa heilkenni (sjúkdómur sem felur í sér ósjálfráða vöðvasamdrætti ásamt óeðlilegri sveigju á líkamanum og höfðinu til annarrar hliðar)
- Húðútbrot

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun rivastigmin forðaplástra og gætu komið fram við notkun munndreifitaflna:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti
- Mikil ringlun
- Þvagleki (vangeta til að halda í sér þvagi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofvirkni (of mikil virkni, eirðarleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Ofnæmisviðbrögð í húð undan plástrinum svo sem blöðrumyndun eða húðbólga

Ef einhver þessara aukaverkana kemur fram skal hafa samband við lækinn vegna þess að þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nimvastid

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nimvastid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivastigminhýdrógentartrat
Hver munndreifitafla inniheldur rivastigminhýdrógentartrat sem jafngildir 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eða 6 mg af rivastigmini.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, mintubragðefni (piparmyntuolía, maísmaltódestrín), piparmintubragðefni (maltódestrín, arabískt gúmmí, sorbitól (E420), kornmintuolía, L-mentol), krospóvíðón, kalsíumsilikat, magnesíumsterat. Sjá kafla 2 „Nimvastid inniheldur sorbitól (E420)“.

Lýsing á útliti Nimvastid og pakkningastærðir

Munndreifitöflurnar eru kringlóttar og hvítar töflur.

14 x 1 (aðeins fyrir 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eða 112 x 1 tafla í OPA/ál/PVC þynnufilmu og PET/ál þynnu sem fletta má af í götuðum stakskammtaþynnupakkningum í öskju. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.