

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 1,5 mg Rivastigmin.

Nimvastid 3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 3 mg Rivastigmin.

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 4,5 mg Rivastigmin.

Nimvastid 6 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 6 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln

Weißes bis fast weißes Pulver in einer Kapsel mit gelbem Ober- und Unterteil.

Nimvastid 3 mg Hartkapseln

Weißes bis fast weißes Pulver in einer Kapsel mit orangenem Ober- und Unterteil.

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln

Weißes bis fast weißes Pulver in einer Kapsel mit bräunlich-rottem Ober- und Unterteil.

Nimvastid 6 mg Hartkapseln

Weißes bis fast weißes Pulver in einer Kapsel mit bräunlich-rote Ober- und orangenem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose

und Therapie der Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Eine Therapie mit Rivastigmin darf nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die regelmäßig die Arzneimittelaufnahme des Patienten überwacht.

Dosierung

Rivastigmin sollte zweimal täglich, mit dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden. Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt werden.

Anfangsdosis

1,5 mg zweimal täglich.

Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg zweimal täglich. Wenn diese Dosis nach mindestens zweiwöchiger Behandlung gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können weitere Dosissteigerungen auf 4,5 mg und dann 6 mg zweimal täglich erfolgen, wobei die Abstände zwischen den Dosissteigerungen mindestens zwei Wochen betragen sollen.

Falls während der Behandlung Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust oder bei Patienten mit Parkinson-Demenz eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome (z. B. des Tremors) beobachtet werden, können eine oder mehrere Einzelgaben ausgelassen werden. Bestehen die Nebenwirkungen trotzdem weiter, sollte vorübergehend auf die zuvor gut vertragene Dosierung zurückgegangen oder die Behandlung abgebrochen werden.

Erhaltungsdosis

Die wirksame Dosis beträgt 3 bis 6 mg zweimal täglich; für eine optimale Therapie sollten die Patienten die individuell höchste, noch gut verträgliche Dosis erhalten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 6 mg zweimal täglich.

Die Erhaltungstherapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Daher sollte der klinische Nutzen von Rivastigmin regelmäßig beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, die mit weniger als 3 mg zweimal täglich behandelt werden. Wenn sich nach dreimonatiger Behandlung mit der Erhaltungsdosis die Progression der Demenzsymptomatik nicht günstig entwickelt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Beendigung der Therapie ist auch in Betracht zu ziehen, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht mehr nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf Rivastigmin kann nicht für jeden Einzelfall vorhergesagt werden. Bei Parkinson-Patienten mit mittelschwerer Demenz wurde jedoch ein größerer Behandlungseffekt gesehen, ebenso bei Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Erfolg der Behandlung wurde in placebokontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung

Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosistitration wie oben angegeben erfolgen.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschwer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen verstärkt dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Nimvastid Hartkapseln können jedoch bei dieser Patientengruppe unter

engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Nimvastid bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

Dosistitration: Kurz nach einer Dosissteigerung wurden Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Bluthochdruck und Halluzinationen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome, insbesondere des Tremors, bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Diese Nebenwirkungen können nach einer Dosisreduktion zurückgehen. In anderen Fällen wurde Rivastigmin abgesetzt (siehe Abschnitt 4.8).

Es können durch Rivastigmin-Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten, mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können besonders zu Beginn der Therapie und/oder bei Dosissteigerung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser

Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Patienten mit Alzheimer-Krankheit können an Gewicht verlieren. Cholinesterase-Hemmer, einschließlich Rivastigmin, wurden mit dem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Verbindung gebracht. Während der Therapie sollte das Gewicht des Patienten überwacht werden.

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Eine QT-Verlängerung des Elektrokardiogramms kann bei Patienten auftreten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehender oder familiärer QTc-Verlängerung oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Eine klinische Überwachung (EKG) kann ebenfalls erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rivastigmin ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Reizleitungsstörungen (sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Rivastigmin kann die Magensäuresekretion erhöhen. Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Cholinesterasehemmer sind bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Cholinomimetika können Harnstauung und Krampfanfälle auslösen oder verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit einer Neigung zu solchen Erkrankungen behandelt werden.

Die Anwendung von Rivastigmin bei Patienten mit schweren Formen von Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht. Deshalb wird bei diesen Patientengruppen die Anwendung nicht empfohlen.

Wie andere Cholinomimetika kann Rivastigmin extrapyramidale Symptome verschlimmern oder hervorrufen. Eine Verschlechterung des Zustandes (u. a. Bradykinesie, Dyskinesie, abnormaler Gang) und ein vermehrtes Auftreten oder eine Verstärkung des Tremors wurden bei Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies führte in einigen Fällen zum Absetzen von Rivastigmin (z. B. Absetzen wegen Tremors bei 1,7% der Patienten unter Rivastigmin gegenüber 0% unter Placebo). Eine Überwachung dieser Nebenwirkungen wird empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Nimvastid kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase kann Rivastigmin während einer Anästhesie die Wirkungen von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp verstärken. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerung- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Schwindel und Somnolenz hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (38%) und Erbrechen (23%), insbesondere während der Titrationsphase. Weibliche Patienten zeigten sich in den klinischen Studien empfindlicher in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust als männliche.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 und Tabelle 2 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit rivastigmin behandelt wurden.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Appetitlosigkeit Verminderter Appetit Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Alpträume Agitiertheit Verwirrtheit Angstgefühle Schlaflosigkeit Depression Halluzinationen Aggression, Ruhelosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Schwindel Kopfschmerzen Somnolenz Tremor Synkopen Krampfanfälle Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Herzerkrankungen Selten Sehr selten Nicht bekannt	Angina pectoris Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie) Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Magen- und Duodenalulcera Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen Gelegentlich Nicht bekannt	Erhöhte Leberfunktionswerte Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig Selten Nicht bekannt	Hyperhidrose Hautausschlag Pruritus, allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig Häufig Gelegentlich	Müdigkeit und Asthenie Unwohlsein Akzidentelle Stürze
Untersuchungen Häufig	Gewichtsverlust

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien, die bei Patienten mit Parkinson-Demenz berichtet wurden, die mit Rivastigmin Kapseln behandelt wurden.

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig Häufig	Verminderter Appetit Dehydration
--	-------------------------------------

Psychiatrische Erkrankungen Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt	Schlaflosigkeit Angstgefühle Ruhelosigkeit Visuelle Halluzination Depression Aggression
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich	Tremor Schwindel Somnolenz Kopfschmerzen Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Zahnradphänomen Dystonie
Herzerkrankungen Häufig Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt	Bradykardie Vorhofflimmern AV-Block Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen Häufig Gelegentlich	Hypertonie Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig Nicht bekannt	Hyperhidrose Allergische Dermatitis (diseminert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Stürze Müdigkeit und Asthenie Gangstörungen Parkinsongang

In Tabelle 3 sind die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten aus der klinischen Studie über 24 Wochen mit Rivastigmin an Patienten mit Parkinson-Demenz aufgelistet, bei denen vorher definierte Nebenwirkungen auftraten, die eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können.

Tabelle 3

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Sturz	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)	12 (3,3)	2 (1,1)
Gesteigerte Speicheldrüsensekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegungsstörung	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormer Gang	5 (1,4)	0
Muskelstarre	1 (0,3)	0
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	2 (1,1)
Skelettmuskelsteife	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorische Störung	1 (0,3)	0

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichen Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein.

Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weitere Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer, ATC-Code: N06DA03

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Erkrankung auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40% herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei AChE.

Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde mit Hilfe von drei voneinander unabhängigen Messverfahren für verschiedene Beobachtungsebenen während eines sechsmonatigen Behandlungszeitraums nachgewiesen. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (Progressive Deterioration Scale, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie persönliche Hygiene, Nahrungsaufnahme, korrektes Bekleiden, Haushaltsarbeiten wie z. B. Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit ebenso wie die Erledigung von Geldangelegenheiten usw.).

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24.

Für diejenigen Patienten, die klinisch relevant auf die Behandlung ansprachen, sind die Ergebnisse aus den zwei Studien mit variabler Dosis von den insgesamt drei pivotalen multizentrischen Studien über 26 Wochen an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz in Tabelle 4 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in diesen Studien *a priori* als mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog, eine Verbesserung im CIBIC-Plus oder eine mindestens 10%ige Verbesserung im PDS definiert.

Zusätzlich ist in der gleichen Tabelle noch eine nachträglich vorgenommene Definition der Responderkriterien in Bezug auf die Wirksamkeit angegeben. Diese sekundäre Definition der Wirksamkeit erforderte eine Verbesserung um 4 Punkte oder mehr im ADAS-Cog, keine Verschlechterung im CIBIC-Plus und keine Verschlechterung im PDS. Nach dieser Definition betrug die tatsächliche mittlere Tagesdosis 9,3 mg bei den Respondern in der mit 6–12 mg behandelten Gruppe. Es muss beachtet werden, dass die in dieser Indikation verwendeten Skalen variieren und ein direkter Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Wirkstoffe nicht möglich ist.

Tabelle 4

Bewertungsskala	Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)			
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: Verbesserung um mindestens 4 Punkte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: Verbesserung	29***	18	32***	19
PDS: Verbesserung um mindestens 10%	26***	17	30***	18
Mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog ohne Verschlechterung im CIBIC-Plus und im PDS	10*	6	12**	6

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

Klinische Studien bei Parkinson-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Hauptstudie über 24 Wochen und deren offener Erweiterungsphase über 24 Wochen nachgewiesen. Die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei unabhängigen Skalen ermittelt, welche während einer 6-monatigen Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen gemessen wurden, wie unten in Tabelle 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die globale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

Tabelle 5

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	2,88 ¹			n/a
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	3,54 ¹		n/a	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

² zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.

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

Obwohl ein Behandlungserfolg in der Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen wurde, legen die Daten nahe, dass in der Untergruppe der Patienten mit mittelschwerer Parkinson-Demenz ein größerer Behandlungserfolg im Vergleich zu Placebo auftrat. Ebenso wurde bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein größerer Behandlungserfolg beobachtet (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	
ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nimvastid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und in der Behandlung der Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa 36%+13%. Die Einnahme von Rivastigmin mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption (t_{max}) um 90 Minuten, vermindert den C_{max} -Wert und erhöht den AUC-Wert um etwa 30%.

Verteilung

Die Proteinbindung von Rivastigmin liegt bei etwa 40%. Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8 bis 2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (unter 10%).

In-vitro-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab.

Elimination

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ^{14}C -Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90%) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (n = 75 Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz war die C_{max} von Rivastigmin etwa 60% höher und die AUC mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren C_{max} und AUC von Rivastigmin bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch; bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von C_{max} und AUC von Rivastigmin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden stark

übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies gegenüber cholinergem Stimulus konnten in den Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen ermittelt werden.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 104-fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien bei Ratten und Mäusen wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden, wenn auch die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten niedriger als beim Menschen war. Bezogen auf die Körperoberfläche entsprach die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten in etwa der nach Gabe der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 12 mg beim Menschen; beim Vergleich der Dosierungen erhielten die Tiere ca. das 6-Fache der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Elterngeneration noch bei den Nachkommen.

In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln

Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Gelatine

Nimvastid 3 mg Hartkapseln

Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Gelatine

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln

Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Gelatine

Nimvastid 6 mg Hartkapseln

Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Al-Folie): 14 (nur für 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 oder 112 Hartkapseln in einem Umkarton.

HDPE Tablettenbehältnis: 200 oder 250 Hartkapseln in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln

14 Hartkapseln: EU/1/09/525/001

28 Hartkapseln: EU/1/09/525/002

30 Hartkapseln: EU/1/09/525/003

56 Hartkapseln: EU/1/09/525/004

60 Hartkapseln: EU/1/09/525/005

112 Hartkapseln: EU/1/09/525/006

200 Hartkapseln: EU/1/09/525/047

250 Hartkapseln: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg Hartkapseln

28 Hartkapseln: EU/1/09/525/008

30 Hartkapseln: EU/1/09/525/009

56 Hartkapseln: EU/1/09/525/010

60 Hartkapseln: EU/1/09/525/011

112 Hartkapseln: EU/1/09/525/012

200 Hartkapseln: EU/1/09/525/048

250 Hartkapseln: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln

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

Nimvastid 6 mg Hartkapseln

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nimvastid 1,5 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 1,5 mg Rivastigmin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Schmelztablette enthält 5,25 µg Sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 3 mg Rivastigmin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Schmelztablette enthält 10,5 µg Sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 4,5 mg Rivastigmin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Schmelztablette enthält 15,75 µg Sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 6 mg Rivastigmin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Schmelztablette enthält 21 µg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Die Tabletten sind rund und weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Eine Therapie mit Rivastigmin darf nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die regelmäßig die Arzneimittelaufnahme des Patienten überwacht.

Dosierung

Rivastigmin sollte zweimal täglich, mit dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden.

Nimvastid Schmelztabletten sollten in den Mund gelegt werden, wo sie sich rasch im Speichel auflösen, so dass sie leicht geschluckt werden können. Das Herausnehmen der intakten Schmelztablette aus dem Mund ist schwierig. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie unmittelbar nach dem Öffnen der Blisterpackung eingenommen werden.

Rivastigmin Schmelztabletten sind bioäquivalent zu Rivastigmin Kapseln mit einer vergleichbaren Resorptionsgeschwindigkeit und -menge.

Sie haben die gleiche Dosierung und Häufigkeit der Einnahme wie Rivastigmin Kapseln.

Rivastigmin Schmelztabletten können als Alternative zu Rivastigmin Kapseln angewendet werden.

Anfangsdosis

1,5 mg zweimal täglich.

Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg zweimal täglich. Wenn diese Dosis nach mindestens zweiwöchiger Behandlung gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können weitere Dosissteigerungen auf 4,5 mg und dann 6 mg zweimal täglich erfolgen, wobei die Abstände zwischen den Dosissteigerungen mindestens zwei Wochen betragen sollen.

Falls während der Behandlung Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust oder bei Patienten mit Parkinson-Demenz eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome (z. B. des Tremors) beobachtet werden, können eine oder mehrere Einzelgaben ausgelassen werden. Bestehen die Nebenwirkungen trotzdem weiter, sollte vorübergehend auf die zuvor gut vertragene Dosierung zurückgegangen oder die Behandlung abgebrochen werden.

Erhaltungsdosis

Die wirksame Dosis beträgt 3 bis 6 mg zweimal täglich; für eine optimale Therapie sollten die Patienten die individuell höchste, noch gut verträgliche Dosis erhalten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 6 mg zweimal täglich.

Die Erhaltungstherapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Daher sollte der klinische Nutzen von Rivastigmin regelmäßig beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, die mit weniger als 3 mg zweimal täglich behandelt werden. Wenn sich nach dreimonatiger Behandlung mit der Erhaltungsdosis die Progression der Demenzsymptomatik nicht günstig entwickelt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Beendigung der Therapie ist auch in Betracht zu ziehen, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht mehr nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf Rivastigmin kann nicht für jeden Einzelfall vorhergesagt werden. Bei Parkinson-Patienten mit mittelschwerer Demenz wurde jedoch ein größerer Behandlungseffekt gesehen, ebenso bei Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Erfolg der Behandlung wurde in placebokontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung

Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosistitration wie oben angegeben erfolgen.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschwer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen verstärkt dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Nimvastid Schmelztabletten können jedoch bei dieser Patientengruppe unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Nimvastid bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

Dosistitration: Kurz nach einer Dosissteigerung wurden Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Bluthochdruck und Halluzinationen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome, insbesondere des Tremors, bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Diese Nebenwirkungen können nach einer Dosisreduktion zurückgehen. In anderen Fällen wurde Rivastigmin abgesetzt (siehe Abschnitt 4.8).

Es können durch Rivastigmin-Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert

sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten, mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können besonders zu Beginn der Therapie und/oder bei Dosissteigerung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Patienten mit Alzheimer-Krankheit können an Gewicht verlieren. Cholinesterase-Hemmer, einschließlich Rivastigmin, wurden mit dem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Verbindung gebracht. Während der Therapie sollte das Gewicht des Patienten überwacht werden.

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Eine QT-Verlängerung des Elektrokardiogramms kann bei Patienten auftreten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehender oder familiärer QTc-Verlängerung oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Eine klinische Überwachung (EKG) kann ebenfalls erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rivastigmin ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Reizleitungsstörungen (sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Rivastigmin kann die Magensäuresekretion erhöhen. Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Cholinesterasehemmer sind bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Cholinomimetika können Harnstauung und Krampfanfälle auslösen oder verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit einer Neigung zu solchen Erkrankungen behandelt werden.

Die Anwendung von Rivastigmin bei Patienten mit schweren Formen von Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht. Deshalb wird bei diesen Patientengruppen die Anwendung nicht empfohlen.

Wie andere Cholinomimetika kann Rivastigmin extrapyramidale Symptome verschlimmern oder hervorrufen. Eine Verschlechterung des Zustandes (u. a. Bradykinesie, Dyskinesie, abnormaler Gang) und ein vermehrtes Auftreten oder eine Verstärkung des Tremors wurden bei Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies führte in einigen Fällen zum Absetzen von

Rivastigmin (z. B. Absetzen wegen Tremors bei 1,7% der Patienten unter Rivastigmin gegenüber 0% unter Placebo). Eine Überwachung dieser Nebenwirkungen wird empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Nimvastid kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher.

Nimvastid enthält Sorbitol (E420)

Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) –haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase kann Rivastigmin während einer Anästhesie die Wirkungen von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp verstärken. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerung- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Schwindel und Somnolenz hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (38%) und Erbrechen (23%), insbesondere während der Titrationsphase. Weibliche Patienten zeigten sich in den klinischen Studien empfindlicher in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust als männliche.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 und Tabelle 2 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit rivastigmin behandelt wurden.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr selten	Harnwegsinfektionen
---	---------------------

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Appetitlosigkeit Verminderter Appetit Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Alpträume Agitiertheit Verwirrtheit Angstgefühle Schlaflosigkeit Depression Halluzinationen Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Schwindel Kopfschmerzen Somnolenz Tremor Synkopen Krampfanfälle Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Herzerkrankungen Selten Sehr selten Nicht bekannt	Angina pectoris Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie) Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Magen- und Duodenalulcera Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen Gelegentlich Nicht bekannt	Erhöhte Leberfunktionswerte Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig Selten Nicht bekannt	Hyperhidrose Hautausschlag Pruritus, allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig Häufig Gelegentlich	Müdigkeit und Asthenie Unwohlsein Akzidentelle Stürze

Untersuchungen Häufig	Gewichtsverlust
---------------------------------	-----------------

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien, die bei Patienten mit Parkinson-Demenz berichtet wurden, die mit Rivastigmin Kapseln behandelt wurden.

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig Häufig	Verminderter Appetit Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt	Schlaflosigkeit Angstgefühle Ruhelosigkeit Visuelle Halluzination Depression Aggression
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich	Tremor Schwindel Somnolenz Kopfschmerzen Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Zahnradphänomen Dystonie
Herzerkrankungen Häufig Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt	Bradykardie Vorhofflimmern AV-Block Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen Häufig Gelegentlich	Hypertonie Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Übelkeit Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen und Dyspepsie Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig Nicht bekannt	Hyperhidrose Allergische Dermatitis (diseminiert)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Stürze Müdigkeit und Asthenie Gangstörungen Parkinsongang
--	--

In Tabelle 3 sind die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten aus der klinischen Studie über 24 Wochen mit Rivastigmin an Patienten mit Parkinson-Demenz aufgelistet, bei denen vorher definierte Nebenwirkungen auftraten, die eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können.

Tabelle 3

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Sturz	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)	12 (3,3)	2 (1,1)
Gesteigerte Speicheldrüsensekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegungsstörung	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormer Gang	5 (1,4)	0
Muskelstarre	1 (0,3)	0
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	2 (1,1)
Skelettmuskelsteife	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorische Störung	1 (0,3)	0

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter

Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einhergehend.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichen Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein.

Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weitere Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer, ATC-Code: N06DA03

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Erkrankung auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40% herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei AChE.

Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde mit Hilfe von drei voneinander unabhängigen Messverfahren für verschiedene Beobachtungsebenen während eines sechsmonatigen Behandlungszeitraums nachgewiesen. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (Progressive Deterioration Scale, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie persönliche Hygiene, Nahrungsaufnahme, korrektes Bekleiden, Haushaltsarbeiten wie z. B. Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit ebenso wie die Erledigung von Geldangelegenheiten usw.).

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Für diejenigen Patienten, die klinisch relevant auf die Behandlung ansprachen, sind die Ergebnisse aus den zwei Studien mit variabler Dosis von den insgesamt drei pivotalen multizentrischen Studien über

26 Wochen an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz in Tabelle 4 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in diesen Studien *a priori* als mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog, eine Verbesserung im CIBIC-Plus oder eine mindestens 10%ige Verbesserung im PDS definiert.

Zusätzlich ist in der gleichen Tabelle noch eine nachträglich vorgenommene Definition der Responderkriterien in Bezug auf die Wirksamkeit angegeben. Diese sekundäre Definition der Wirksamkeit erforderte eine Verbesserung um 4 Punkte oder mehr im ADAS-Cog, keine Verschlechterung im CIBIC-Plus und keine Verschlechterung im PDS. Nach dieser Definition betrug die tatsächliche mittlere Tagesdosis 9,3 mg bei den Respondern in der mit 6–12 mg behandelten Gruppe. Es muss beachtet werden, dass die in dieser Indikation verwendeten Skalen variieren und ein direkter Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Wirkstoffe nicht möglich ist.

Tabelle 4

Bewertungsskala	Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)			
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: Verbesserung um mindestens 4 Punkte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: Verbesserung	29***	18	32***	19
PDS: Verbesserung um mindestens 10%	26***	17	30***	18
Mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog ohne Verschlechterung im CIBIC-Plus und im PDS	10*	6	12**	6

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

Klinische Studien bei Parkinson-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Hauptstudie über 24 Wochen und deren offener Erweiterungsphase über 24 Wochen nachgewiesen. Die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei unabhängigen Skalen ermittelt, welche während einer 6-monatigen Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen gemessen wurden, wie unten in Tabelle 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die globale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

Tabelle 5

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5

24 Wochen ± SD				
Adjustierter Behandlungs- unterschied		2,88 ¹		n/a
p-Wert im Vergleich zu Placebo		<0,001 ¹		0,007 ²
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	n/a 3,7 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD		3,54 ¹		n/a
Adjustierter Behandlungs- unterschied		<0,001 ¹		<0,001 ²
p-Wert im Vergleich zu Placebo				

¹ ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

² zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.

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

Obwohl ein Behandlungserfolg in der Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen wurde, legen die Daten nahe, dass in der Untergruppe der Patienten mit mittelschwerer Parkinson-Demenz ein größerer Behandlungserfolg im Vergleich zu Placebo auftrat. Ebenso wurde bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein größerer Behandlungserfolg beobachtet (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Demenz in Zusammen- hang mit Parkinson- Erkrankung	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied		4,27 ¹		2,09 ¹
p-Wert im Vergleich zu Placebo		0,002 ¹		0,015 ¹
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	

ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nimvastid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und in der Behandlung der Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rivastigmin Schmelztabletten sind bioäquivalent zu Rivastigmin Kapseln, mit vergleichbarer Resorptionsgeschwindigkeit und -menge. Rivastigmin Schmelztabletten können als Alternative zu Rivastigmin Kapseln angewendet werden.

Resorption

Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa 36%+13%. Die Einnahme von Rivastigmin mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption (t_{max}) um 90 Minuten, vermindert den C_{max} -Wert und erhöht den AUC-Wert um etwa 30%.

Verteilung

Die Proteinbindung von Rivastigmin liegt bei etwa 40%. Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8 bis 2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (unter 10%).

In-vitro-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab.

Elimination

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ¹⁴C-Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90%) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird mit den

Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (n = 75 Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz war die C_{max} von Rivastigmin etwa 60% höher und die AUC mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren C_{max} und AUC von Rivastigmin bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch; bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von C_{max} und AUC von Rivastigmin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies gegenüber cholinergem Stimulation konnten in den Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen ermittelt werden.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 104-fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien bei Ratten und Mäusen wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden, wenn auch die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten niedriger als beim Menschen war. Bezogen auf die Körperoberfläche entsprach die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten in etwa der nach Gabe der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 12 mg beim Menschen; beim Vergleich der Dosierungen erhielten die Tiere ca. das 6-Fache der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Eltern- noch bei der Nachkommen-Generation.

In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Spearmint-Aroma (Pfefferminzöl, Maltodextrin aus Mais)
Pfefferminz-Aroma (Maltodextrin, arabisches Gummi, Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), Ackerminzöl,
Levomenthol)
Crospovidon
Calciumtrimetasilicat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14 x 1 (nur für 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 oder 112 x 1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen aus OPA/Al/PVC Folie und PET/Al Abziehfolie in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nimvastid 1,5 mg Schmelztabletten

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

Nimvastid 3 mg Schmelztabletten

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

Nimvastid 4,5 mg Schmelztabletten

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

Nimvastid 6 mg Schmelztabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**
 - Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHEL FÜR BLISTERPACKUNGEN UND ETIKETT FÜR
TABLETTENBEHÄLTNIS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 1,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

Blisterpackung:

14 Hartkapseln

28 Hartkapseln

30 Hartkapseln

56 Hartkapseln

60 Hartkapseln

112 Hartkapseln

Tablettenbehältnis:

200 Hartkapseln

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 1,5 mg (nur auf der Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

(nur auf Faltschachtel)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN
NN

(nur auf Faltschachtel)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR BLISTERPACKUNGEN UND ETIKETT FÜR
TABLETTENBEHÄLTNIS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 3 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

Blisterpackung:

28 Hartkapseln

30 Hartkapseln

56 Hartkapseln

60 Hartkapseln

112 Hartkapseln

Tablettenbehältnis:

200 Hartkapseln

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 3 mg (nur auf der Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

(nur auf Faltschachtel)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

(nur auf Faltschachtel)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 3 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHEL FÜR BLISTERPACKUNGEN UND ETIKETT FÜR
TABLETTENBEHÄLTNIS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 4,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

Blisterpackung:

28 Hartkapseln

30 Hartkapseln

56 Hartkapseln

60 Hartkapseln

112 Hartkapseln

Tablettenbehältnis:

200 Hartkapseln

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 4,5 mg (nur auf der Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

(nur auf Faltschachtel)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

(nur auf Faltschachtel)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR BLISTERPACKUNGEN UND ETIKETT FÜR
TABLETTENBEHÄLTNIS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 6 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 6 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

Blisterpackung:

28 Hartkapseln

30 Hartkapseln

56 Hartkapseln

60 Hartkapseln

112 Hartkapseln

Tablettenbehältnis:

200 Hartkapseln

250 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 6 mg (nur auf der Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

(nur auf Faltschachtel)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

(nur auf Faltschachtel)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 6 mg Hartkapseln

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 1,5 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 1,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztablette

14 x 1 Schmelztablette

28 x 1 Schmelztablette

30 x 1 Schmelztablette

56 x 1 Schmelztablette

60 x 1 Schmelztablette

112 x 1 Schmelztablette

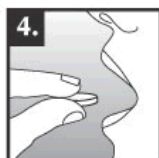
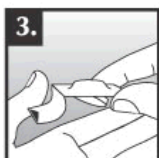
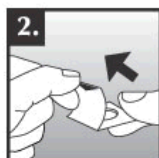
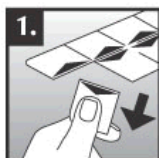
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten nicht mit feuchten Händen anfassen, da die Tabletten sonst zerbrechen können.

1. Halten Sie den Blisterstreifen an der Rändern fest und trennen Sie eine Blisterzelle von dem Rest des Blisterstreifens ab, indem Sie die Blisterzelle durch behutsames Ziehen entlang der Perforation abtrennen.
2. Den Rand der Folie heraufziehen und die Folie vollständig abziehen.
3. Lassen Sie die Tablette auf Ihre Hand fallen.
4. Legen Sie die Tablette auf die Zunge, sobald Sie diese aus der Verpackung herausgenommen haben.



Lösen Sie die Tablette im Mund auf und schlucken Sie sie dann mit oder ohne Wasser.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 1,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 1,5 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

1. Abtrennen.
2. Abziehen.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 3 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 3 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztablette

28 x 1 Schmelztablette

30 x 1 Schmelztablette

56 x 1 Schmelztablette

60 x 1 Schmelztablette

112 x 1 Schmelztablette

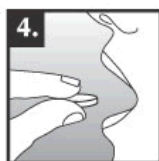
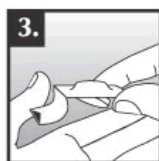
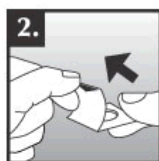
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten nicht mit feuchten Händen anfassen, da die Tabletten sonst zerbrechen können.

1. Halten Sie den Blisterstreifen an der Rändern fest und trennen Sie eine Blisterzelle von dem Rest des Blisterstreifens ab, indem Sie die Blisterzelle durch behutsames Ziehen entlang der Perforation abtrennen.
2. Den Rand der Folie heraufziehen und die Folie vollständig abziehen.
3. Lassen Sie die Tablette auf Ihre Hand fallen.
4. Legen Sie die Tablette auf die Zunge, sobald Sie diese aus der Verpackung herausgenommen haben.



Lösen Sie die Tablette im Mund auf und schlucken Sie sie dann mit oder ohne Wasser.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 3 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

1. Abtrennen.
2. Abziehen.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 4,5 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 4,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztablette

28 x 1 Schmelztablette

30 x 1 Schmelztablette

56 x 1 Schmelztablette

60 x 1 Schmelztablette

112 x 1 Schmelztablette

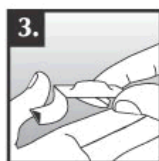
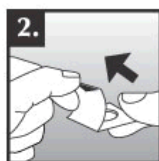
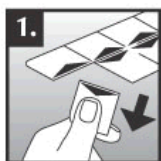
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten nicht mit feuchten Händen anfassen, da die Tabletten sonst zerbrechen können.

1. Halten Sie den Blisterstreifen an der Rändern fest und trennen Sie eine Blisterzelle von dem Rest des Blisterstreifens ab, indem Sie die Blisterzelle durch behutsames Ziehen entlang der Perforation abtrennen.
2. Den Rand der Folie heraufziehen und die Folie vollständig abziehen.
3. Lassen Sie die Tablette auf Ihre Hand fallen.
4. Legen Sie die Tablette auf die Zunge, sobald Sie diese aus der Verpackung herausgenommen haben.



Lösen Sie die Tablette im Mund auf und schlucken Sie sie dann mit oder ohne Wasser.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/037
28 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/038
30 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/039
56 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/040
60 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/041
112 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/042

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 4,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 4,5 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

1. Abtrennen.
2. Abziehen.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 6 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 6 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztablette

28 x 1 Schmelztablette

30 x 1 Schmelztablette

56 x 1 Schmelztablette

60 x 1 Schmelztablette

112 x 1 Schmelztablette

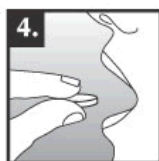
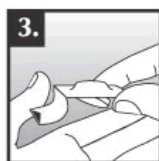
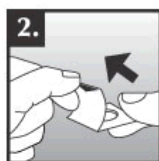
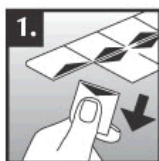
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten nicht mit feuchten Händen anfassen, da die Tabletten sonst zerbrechen können.

1. Halten Sie den Blisterstreifen an der Rändern fest und trennen Sie eine Blisterzelle von dem Rest des Blisterstreifens ab, indem Sie die Blisterzelle durch behutsames Ziehen entlang der Perforation abtrennen.
2. Den Rand der Folie heraufziehen und die Folie vollständig abziehen.
3. Lassen Sie die Tablette auf Ihre Hand fallen.
4. Legen Sie die Tablette auf die Zunge, sobald Sie diese aus der Verpackung herausgenommen haben.



Lösen Sie die Tablette im Mund auf und schlucken Sie sie dann mit oder ohne Wasser.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/043
28 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/044
30 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/045
56 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/046
60 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/047
112 x 1 Schmelztablette: EU/1/09/525/048

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nimvastid 6 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimvastid 6 mg Schmelztabletten

Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

1. Abtrennen.
2. Abziehen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln
Nimvastid 3 mg Hartkapseln
Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln
Nimvastid 6 mg Hartkapseln
Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nimvastid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nimvastid beachten?
3. Wie ist Nimvastid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nimvastid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nimvastid und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Nimvastid ist Rivastigmin.

Rivastigmin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Nimvastid einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz zu verringern.

Nimvastid wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst. Kapseln und Schmelztabletten können außerdem zur Behandlung von Demenz bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nimvastid beachten?

Nimvastid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Nimvastid) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Hautreaktionen haben, die sich über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn eine intensive lokale Reaktion auftritt (wie Blasenbildung, zunehmende Hautentzündung, Schwellung) und wenn sich der Zustand nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters verbessert.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und nehmen Sie kein Nimvastid ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nimvastid einnehmen:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine QTc-Verlängerung, eine familiäre Vorgeschichte von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes oder einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Wenn Sie mehr als drei Tage lang kein Nimvastid eingenommen haben, dürfen Sie Nimvastid erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Nimvastid bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Nimvastid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Nimvastid sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die eine ähnliche Wirkung wie Nimvastid aufweisen. Nimvastid kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben (Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen, zur Behandlung der Parkinsonkrankheit oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet werden).

Nimvastid sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Nimvastid einer Operation unterziehen müssen, müssen Sie den Narkosearzt davon in Kenntnis setzen, da Nimvastid die Wirkung von einigen Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken kann.

Vorsicht bei Einnahme von Nimvastid zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht, wenn Nimvastid zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische Reizleitungssystem Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Nimvastid sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Nimvastid sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Nimvastid dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Nimvastid kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung. Wenn Sie sich schwindlig oder schläfrig fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

3. Wie ist Nimvastid einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis Nimvastid Sie einnehmen sollen.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit einer niedrigen Dosis.
- Danach wird Ihr Arzt die Dosis langsam steigern, abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung reagieren.
- Die höchste Dosis, die eingenommen werden sollte, beträgt 6,0 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt wird regelmäßig untersuchen, ob das Medikament bei Ihnen wirkt. Außerdem wird Ihr Arzt Ihr Gewicht überwachen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

Sollten Sie die Einnahme von Nimvastid mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Nimvastid einnehmen.

So nehmen Sie das Medikament ein

- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Nimvastid einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nehmen Sie Nimvastid zweimal täglich (morgens und abends) mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Kapseln unzerkaut mit Flüssigkeit.
- Sie dürfen die Kapseln nicht öffnen oder zerkleinern.

Wenn Sie eine größere Menge von Nimvastid eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Nimvastid eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise brauchen Sie ärztliche Betreuung. Bei manchen Patienten, die aus Versehen zu viel Nimvastid eingenommen haben, traten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen auf. Außerdem können verlangsamer Herzschlag und Ohnmacht auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von Nimvastid vergessen haben

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Nimvastid einzunehmen, warten Sie bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt und führen Sie dann das von Ihrem Arzt für Sie vorgesehene Behandlungsschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Appetitverlust
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen
- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufgeregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit
- Verminderter Appetit
- Alpträume

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Schlafstörungen
- Ohnmachtsanfälle oder Hinfallen
- Verschlechterung der Leberfunktion

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Krampfanfälle
- Magen- oder Darmgeschwüre

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Harnwegsinfektionen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu schneller oder zu langsamer Herzschlag)
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Heftiges Erbrechen, das zum Einreißen der Speiseröhre führen kann
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches im Auge, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)

- Aggression, Ruhelosigkeit
- Ungleichmäßiger Herzschlag

Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit

Bei dieser Patientengruppe kommen einige der Nebenwirkungen häufiger vor, einige weitere Nebenwirkungen treten hier zusätzlich auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zittern
- Ohnmachtsanfälle
- Hinfallen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamter und beschleunigter Herzschlag
- Schlafstörungen
- Vermehrter Speichelfluss und Dehydrierung
- Ungewöhnlich langsame oder unkontrollierte Bewegungen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen und Muskelschwäche

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen

Weitere Nebenwirkungen, die bei Rivastigmin transdermalen Pflastern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den Hartkapseln auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Schwere Verwirrung
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen an der Stelle, auf der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut

Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt – möglicherweise brauchen Sie ärztliche Hilfe.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nimvastid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen

Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nimvastid enthält

- Der Wirkstoff ist Rivastigmin[(R,R)-tartrat]. Jede Hartkapsel enthält 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg oder 6 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].
- Die sonstigen Bestandteile sind für Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln: mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich] im Kapselinhalt und Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Gelatine in der Kapselhülle.
- Die sonstigen Bestandteile für Nimvastid 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln sind: mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] im Kapselinhalt und Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172) und Gelatine in der Kapselhülle.

Wie Nimvastid aussieht und Inhalt der Packung

Nimvastid 1,5 mg Hartkapseln, die ein weißes bis fast weißes Pulver enthalten, sind Hartkapseln mit gelbem Ober- und Unterteil.

Nimvastid 3 mg Hartkapseln, die ein weißes bis fast weißes Pulver enthalten, sind Hartkapseln mit orangefarbenem Ober- und Unterteil.

Nimvastid 4,5 mg Hartkapseln, die ein weißes bis fast weißes Pulver enthalten, sind Hartkapseln mit bräunlich-rottem Ober- und Unterteil.

Nimvastid 6 mg Hartkapseln, die ein weißes bis fast weißes Pulver enthalten, sind Hartkapseln mit bräunlich-rottem Oberteil und orangefarbenem Unterteil.

Blisterpackungen (PVC/PVCD/Al-Folie): Packungen mit 14 (nur für 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 oder 112 Hartkapseln sind verfügbar.

HDPE Tablettenbehältnis: Packungen mit 200 oder 250 Hartkapseln sind verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
KRKA Sverige AB
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 100

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Nimvastid 1,5 mg Schmelztabletten
Nimvastid 3 mg Schmelztabletten
Nimvastid 4,5 mg Schmelztabletten
Nimvastid 6 mg Schmelztabletten
Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nimvastid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nimvastid beachten?
3. Wie ist Nimvastid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nimvastid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nimvastid und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Nimvastid ist Rivastigmin.

Rivastigmin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Nimvastid einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz zu verringern.

Nimvastid wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst. Kapseln und Schmelztabletten können außerdem zur Behandlung von Demenz bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nimvastid beachten?

Nimvastid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Nimvastid) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Hautreaktionen haben, die sich über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn eine intensive lokale Reaktion auftritt (wie Blasenbildung, zunehmende Hautentzündung, Schwellung) und wenn sich der Zustand nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters verbessert.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und nehmen Sie kein Nimvastid ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nimvastid einnehmen:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine QTc-Verlängerung, eine familiäre Vorgeschichte von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes oder einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Wenn Sie mehr als drei Tage lang kein Nimvastid eingenommen haben, dürfen Sie Nimvastid erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Kindern und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Nimvastid bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Nimvastid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Nimvastid sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die eine ähnliche Wirkung wie Nimvastid aufweisen. Nimvastid kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben (Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen, zur Behandlung der Parkinsonkrankheit oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet werden).

Nimvastid sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Nimvastid einer Operation unterziehen müssen, müssen Sie den Narkosearzt davon in Kenntnis setzen, da Nimvastid die Wirkung von einigen Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken kann.

Vorsicht bei Einnahme von Nimvastid zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht, wenn Nimvastid zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische Reizleitungssystem Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Nimvastid sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Nimvastid sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Nimvastid dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Nimvastid kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung. Wenn Sie sich schwindlig oder schläfrig fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

Nimvastid enthält Sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 0,00525 mg Sorbitol pro 1,5 mg Schmelztablette.

Nimvastid 3 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 0,0105 mg Sorbitol pro 3 mg Schmelztablette.

Nimvastid 4,5 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 0,01575 mg Sorbitol pro 4,5 mg Schmelztablette.

Nimvastid 6 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 0,021 mg Sorbitol pro 6 mg Schmelztablette.

3. Wie ist Nimvastid einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis Nimvastid Sie einnehmen sollen.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit einer niedrigen Dosis.
- Danach wird Ihr Arzt die Dosis langsam steigern, abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung reagieren.
- Die höchste Dosis, die eingenommen werden sollte, beträgt 6,0 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt wird regelmäßig untersuchen, ob das Medikament bei Ihnen wirkt. Außerdem wird Ihr Arzt Ihr Gewicht überwachen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

Sollten Sie die Einnahme von Nimvastid mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Nimvastid einnehmen.

So nehmen Sie das Medikament ein

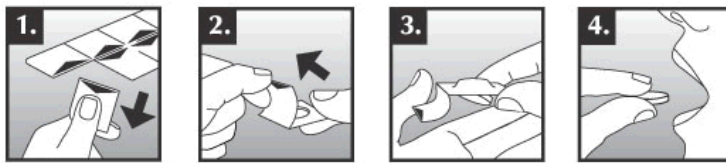
- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Nimvastid einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nimvastid soll zweimal täglich eingenommen werden, einmal mit dem Frühstück und einmal mit dem Abendessen. Ihr Mund sollte leer sein, bevor Sie die Tablette einnehmen.

Nimvastid Schmelztabletten sind zerbrechlich. Sie sollten nicht durch die Folie der Blisterpackung gedrückt werden, da dies zu Schäden an der Tablette führen kann. Die Tabletten nicht mit feuchten Händen anfassen, da die Tabletten sonst zerbrechen können.

Entnehmen Sie eine Tablette wie folgt aus der Packung:

1. Halten Sie den Blisterstreifen an den Rändern fest und trennen Sie eine Blisterzelle von dem Rest des Blisterstreifens ab, indem Sie die Blisterzelle durch behutsames Ziehen entlang der Perforation abtrennen.

2. Den Rand der Folie heraufziehen und die Folie vollständig abziehen.
3. Lassen Sie die Tablette auf Ihre Hand fallen.
4. Legen Sie die Tablette auf die Zunge, sobald Sie diese aus der Verpackung herausgenommen haben.



Nach ein paar Sekunden beginnt sie im Mund zu zerfallen und kann anschließend mit oder ohne Wasser geschluckt werden. Der Mund sollte leer sein, bevor die Tablette auf die Zunge gelegt wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Nimvastid eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Nimvastid eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise brauchen Sie ärztliche Betreuung. Bei manchen Patienten, die aus Versehen zu viel Nimvastid eingenommen haben, traten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen auf. Außerdem können verlangsamer Herzschlag und Ohnmacht auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von Nimvastid vergessen haben

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Nimvastid einzunehmen, warten Sie bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt und führen Sie dann das von Ihrem Arzt für Sie vorgesehene Behandlungsschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Appetitverlust
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen
- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufgeregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit
- Verminderter Appetit

- Alpträume

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Schlafstörungen
- Ohnmachtsanfälle oder Hinfallen
- Verschlechterung der Leberfunktion

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Krampfanfälle
- Magen- oder Darmgeschwüre

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Harnwegsinfektionen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu schneller oder zu langsamer Herzschlag)
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Heftiges Erbrechen, das zum Einreißen der Speiseröhre führen kann
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches im Auge, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Aggression, Ruhelosigkeit
- Ungleichmäßiger Herzschlag

Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit

Bei dieser Patientengruppe kommen einige der Nebenwirkungen häufiger vor, einige weitere Nebenwirkungen treten hier zusätzlich auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zittern
- Ohnmachtsanfälle
- Hinfallen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamter und beschleunigter Herzschlag
- Schlafstörungen
- Vermehrter Speichelfluss und Dehydrierung
- Ungewöhnlich langsame oder unkontrollierte Bewegungen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen und Muskelschwäche

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen

Weitere Nebenwirkungen, die bei rivastigmin transdermalen Pflastern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den Schmelztabletten auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Schwere Verwirrung
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen an der Stelle, auf der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut

Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt – möglicherweise brauchen Sie ärztliche Hilfe.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nimvastid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nimvastid enthält

- Der Wirkstoff ist: Rivastigmin[(R,R)-tartrat].
Jede Schmelztablette enthält 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg oder 6 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat].
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, hochdisperses Siliciumdioxid, Spearmint-Aroma (Pfefferminzöl, Maltodextrin aus Mais), Pfefferminz-Aroma (Maltodextrin, arabisches Gummi, Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), Ackerminzöl, Levomenthol), Crospovidon, Calciumtrimetasilicat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
Siehe Abschnitt 2 „Nimvastid enthält Sorbitol (E420)“.

Wie Nimvastid aussieht und Inhalt der Packung

Die Schmelztabletten sind rund und weiß.

14 x 1 (nur für 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 oder 112 x 1 Schmelztablette in perforierten

Blistern zur Abgabe von Einzeldosen aus OPA/Al/PVC-Folie und PET/Al Abziehfolie sind verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.