

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

Nimvastid 3 mg harde capsules

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

Nimvastid 6 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.

Nimvastid 3 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.

Nimvastid 6 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

Wit tot gebroken wit poeder in een capsule met geel kapje en gele romp.

Nimvastid 3 mg harde capsules

Wit tot gebroken wit poeder in een capsule met oranje kapje en oranje romp.

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

Wit tot gebroken wit poeder in een capsule met bruinachtig rode kapje en bruinachtig rode romp.

Nimvastid 6 mg harde capsules

Wit tot gebroken wit poeder in een capsule met bruinachtig rode kapje en oranje romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

Rivastigmine dient tweemaal daags te worden toegediend, bij het ontbijt en de avondmaaltijd. De capsules dienen heel doorgeslikt te worden.

Startdosis

1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie

De startdosis is tweemaal daags 1,5 mg. Wanneer deze dosering na minimaal twee weken behandeling goed verdragen wordt, kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis en kunnen worden overwogen na minimaal twee weken behandeling bij die dosis.

Wanneer bijwerkingen (b.v. misselijkheid, braken, buikpijn of verlies van eetlust), gewichtsafname of een verergering van extrapiramidale symptomen (b.v. tremor) tijdens de behandeling worden waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, kunnen zij reageren op het overslaan van één of meerdere doses. Wanneer de bijwerkingen aanhouden, dient de dagelijkse dosis tijdelijk verminderd te worden tot de voorheen goed verdragen dosis of dient de behandeling beëindigd te worden.

Onderhoudsdosis

De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg. Om een maximaal therapeutisch effect te bereiken dienen patiënten te worden ingesteld op de hoogste door hen goed verdragen dosis. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is tweemaal daags 6 mg.

De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zo lang er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Daarom dient het klinisch voordeel van rivastigmine regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden, met name bij patiënten die behandeld worden met doseringen lager dan tweemaal daags 3 mg. Indien na 3 maanden onderhoudsbehandeling de mate van achteruitgang van dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling beëindigd te worden. Indien er geen bewijs meer aanwezig is van een therapeutisch effect, dient het stopzetten van de therapie ook overwogen te worden.

De individuele respons op rivastigmine kan niet voorspeld worden. Er werd echter een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met matige dementie. Evenzo werd er een groter effect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie rubriek 5.1).

Het effect van de behandeling is niet onderzocht in placebogecontroleerde studies, die langer duurden dan 6 maanden.

Opnieuw starten van de therapie

Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags. Dosistitratie dient dan te worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Gestoorde nier- of leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosisafhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Nimvastid capsules kunnen echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Nimvastid bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de aanbrengplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de aanbrengplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben, dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten en verzorgers dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapiramidale symptomen, in het bijzonder tremor, bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson) zijn waargenomen kort na dosisverhoging. Ze kunnen reageren op een verlaging van de dosis. In andere gevallen werd rivastigmine stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen, in het bijzonder wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen. Cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine, worden in verband gebracht met gewichtsverlies bij deze patiënten. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

In geval van ernstig braken geassocieerd met de behandeling met rivastigmine, moet een geschikte aanpassing van de dosering doorgevoerd worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.8). Zulke gevallen leken

voornamelijk voor te komen na verhoging van de dosis of bij hogere doses rivastigmine.

QT-verlenging op het electrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken dat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande, of een familiale voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld, degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinusyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

Cholinesteraseremmers moeten met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een geschiedenis van astma of obstructieve longziekten.

Cholinerge stoffen kunnen urinewegobstructie en convulsies doen ontstaan of verergeren. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een predispositie voor dergelijke ziekten.

Het gebruik van rivastigmine door patiënten met ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson, andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenfunctiestoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang) zijn niet onderzocht en gebruik bij deze patiëntenpopulaties wordt daarom niet aanbevolen.

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapiramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen.

Speciale populaties

Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- of leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Nimvastid kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anesthetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten en mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit

van anticholinerge geneesmiddelen (b.v. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten die leiden tot bradycardie (wat kan resulteren in syncope) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van verschillende bètablokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Het hoogste risico is te verwachten met cardiovasculaire bètablokkers, maar er zijn ook meldingen geweest bij patiënten die andere bètablokkers gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van rivastigmine in combinatie met bètablokkers en ook met andere middelen die bradycardie veroorzaken (b.v. klasse III-antiarritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalisglycosiden, pilocarpine).

Bradycardie is een risicofactor voor het optreden van torsade de pointes; daarom dient het combineren van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsade de pointes induceren, zoals antipsychotica, d.w.z. bepaalde fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische monitoring (ECG) vereist kan zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombintijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en rivastigmine.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen zou kunnen remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij mensen gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn gastrointestinale bijwerkingen met inbegrip van misselijkheid (38%) en braken (23%), met name tijdens titratie. Vrouwelijke patiënten in klinische studies waren gevoeliger voor gastrointestinale bijwerkingen en gewichtsverlies dan mannelijke patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 komen voort uit de behandeling met rivastigmine van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak Vaak Niet bekend	Anorexie Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Nachtmerries Agitatie Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Hartaandoeningen Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Zeer zelden	Hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastrointestinale bloedingen Pancreatitis Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen Soms Niet bekend	Verhoogde leverfunctietesten Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Zelden Niet bekend	Hyperhidrose Huiduitslag Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken Vaak	Gewichtsverlies

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn gedurende klinische studies die uitgevoerd zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine capsules.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak Vaak	Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Niet bekend	Slapeloosheid Bezorgdheid Rusteloosheid Hallucinatie, visueel Depressie Agressie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms	Tremor Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Ziekte van Parkinson (verergering) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Tandradfenomeen Dystonie

Hartaandoeningen Vaak Soms Soms Niet bekend	Bradycardie Atriumfibrilleren Atrioventriculair blok Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Vaak Soms	Hypertensie Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Niet bekend	Hyperhidrose Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Vallen Vermoeidheid en asthenie Loopstoornis Parkinsonloop

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met Nimvastid bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met Voorafgedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

Voorafgedefinieerde bijwerkingen, die een verergering van parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Totaal aantal patiënten bestudeerd	362 (100)	179 (100)
Totaal aantal patiënten met Voorafgedefinieerde bijwerkingen	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Vallen	21 (5,8)	11 (6,1)
Ziekte van Parkinson (verergering)	12 (3,3)	2 (1,1)
Speekselhypersecretie	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegingsstoornis	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Loopstoornis	5 (1,4)	0
Spiertijfheid	1 (0,3)	0
Balansstoornis	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeletspiertijfheid	3 (0,8)	0
Stijfheid	1 (0,3)	0
Motoriekstoornissen	1 (0,3)	0

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals mirose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterasremmingsduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere ongewenste effecten dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons. Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03.

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine, dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosisafhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingsmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingsmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

De bestudeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24.

De resultaten van twee studies met flexibele dosering van de drie belangrijke 26-weeken durende multicenter studies van patiënten met lichte tot matige ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, die een klinisch relevante respons vertoonden, zijn samengevoegd en hieronder weergegeven in Tabel 4. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, een verbetering op de CIBIC-Plus, of minstens een verbetering van 10% op de PDS.

Verder wordt in dezelfde tabel een post-hoc definitie gegeven voor respons. De secundaire definitie van respons vereiste een verbetering van 4 punten of meer op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de CIBIC-Plus, en geen verslechtering op de PDS. De gemiddelde werkelijke dagelijkse dosering voor de patiënten die reageerden in de 6–12 mg groep, overeenkomend met deze definitie, was 9,3 mg. Het is belangrijk op te merken dat de schalen die gebruikt zijn bij deze indicatie variëren en dat directe vergelijkingen van de resultaten met andere therapeutische middelen niet opgaan.

Tabel 4

	Patiënten met een significante klinische respons (%)			
	ITT		LOCF	
Mate van respons	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444

ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

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

ITT: Intent-To-Treat; IOCF: last Observation Carried Forward

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rivastigmine bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson is aangetoond in een 24-weken durende, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24. Werkzaamheid is aangetoond door gebruik te maken van twee onafhankelijke schalen, die werden geanalyseerd op vaste intervallen gedurende de 6-maanden durende behandelingsperiode, zoals weergegeven in Tabel 5 hieronder: de ADAS-Cog, een maat voor cognitie en de allesomvattende maatstaf ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde baseline ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
ITT - IOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde baseline ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo		3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en baseline ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

² Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; IOCF: last Observation Carried Forward

Alhoewel een behandelingseffect is aangetoond in de gehele studiepopulatie, suggereren de gegevens een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo in de subgroep van patiënten met matige dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Evenzo werd er een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie Tabel 6).

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde baseline ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aangepast behandelingsverschil	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patiënten met matige dementie (MMSE 10-17)		Patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatie	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gemiddelde baseline ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en baseline ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rivastigmine in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer en van dementie bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rivastigmine wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen ongeveer 1 uur bereikt. Als gevolg van de interactie van rivastigmine met het doelenzym is de toename in de biologische beschikbaarheid circa 1,5 maal hoger dan verwacht wordt op basis van de toename in de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36%±13%. Toediening van rivastigmine met voedsel vertraagt de absorptie (t_{max}) met 90 min en verlaagt de C_{max} en doet de AUC toenemen met ongeveer 30%.

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is ongeveer 40%. Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur), voornamelijk via cholinesterasegemedieerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metaboliet. *In vitro* vertoont deze metaboliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in-vitro*-studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met

geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de volgende cytochroom isoenzymen: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij de metabolisatie van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 l/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 l/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metabolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C¹⁴-rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metaboliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat het gebruik van nicotine leidt tot een stijging van de orale klaring van rivastigmine met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na inname van rivastigmine capsules bij doseringen tot 12 mg/dag.

Speciale populaties

Ouderen

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.

Leverinsufficiëntie

De C_{max} van rivastigmine was ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine was meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

C_{max} en AUC van rivastigmine waren meer dan tweemaal zo hoog bij personen met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in C_{max} en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met een ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde doses bij ratten, muizen en honden leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis van 10⁴ maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleustest was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metaboliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in studies bij muizen en ratten met de maximale verdraagbare dosis, hoewel de blootstelling aan rivastigmine en de metabolieten lager was dan de humane blootstelling. Wanneer deze in overeenstemming gebracht werd met het lichaamsoppervlak was de blootstelling aan rivastigmine en zijn metabolieten ongeveer gelijk aan de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 12 mg/dag; wanneer men dit echter vergelijkt met de maximale dosis bij de mens, werd ongeveer het zesvoudige bereikt bij dieren.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de moedermelk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de

oudergeneratie ofwel de nakomelingen.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Capsulewand

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Gelatine

Nimvastid 3 mg harde capsules

Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Gelatine

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Gelatine

Nimvastid 6 mg harde capsules

Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PVDC/Al-folie): 14 (alleen voor 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 of 112 harde capsules in een doos.

HDPE container: 200 of 250 harde capsules in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

14 harde capsules: EU/1/09/525/001

28 harde capsules: EU/1/09/525/002

30 harde capsules: EU/1/09/525/003

56 harde capsules: EU/1/09/525/004

60 harde capsules: EU/1/09/525/005

112 harde capsules: EU/1/09/525/006

200 harde capsules: EU/1/09/525/047

250 harde capsules: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg harde capsules

28 harde capsules: EU/1/09/525/008

30 harde capsules: EU/1/09/525/009

56 harde capsules: EU/1/09/525/010

60 harde capsules: EU/1/09/525/011

112 harde capsules: EU/1/09/525/012

200 harde capsules: EU/1/09/525/048

250 harde capsules: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

28 harde capsules: EU/1/09/525/014

30 harde capsules: EU/1/09/525/015

56 harde capsules: EU/1/09/525/016

60 harde capsules: EU/1/09/525/017

112 harde capsules: EU/1/09/525/018

200 harde capsules: EU/1/09/525/049

250 harde capsules: EU/1/09/525/019

Nimvastid 6 mg harde capsules

28 harde capsules: EU/1/09/525/020

30 harde capsules: EU/1/09/525/021

56 harde capsules: EU/1/09/525/022

60 harde capsules: EU/1/09/525/023

112 harde capsules: EU/1/09/525/024

200 harde capsules: EU/1/09/525/050

250 harde capsules: EU/1/09/525/025

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2009

Datum van laatste verlenging: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten
Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten
Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten
Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.

Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5,25 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.

Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10,5 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.

Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 15,75 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 21 µg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

De tabletten zijn rond en wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopatische ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De start van en het toezicht op de behandeling dient te geschieden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De behandeling met rivastigmine mag slechts gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die regelmatig de geneesmiddelinname door de patiënt bewaakt.

Dosering

Rivastigmine dient tweemaal daags te worden toegediend, bij het ontbijt en de avondmaaltijd.

De Nimvastid orodispergeerbare tablet dient op de tong te worden geplaatst alwaar het snel in het speeksel uiteenvalt. De tablet kan dan makkelijk worden doorgeslikt. Het is moeilijk de intacte orodispergeerbare tablet uit mond te verwijderen. Aangezien orodispergeerbare tabletten broos zijn dienen deze onmiddellijk na het openen van de blisterverpakking ingenomen te worden.

Nimvastid orodispergeerbare tabletten zijn bio-equivalent aan Nimvastid harde capsules, met een vergelijkbare omvang en snelheid van absorptie.

Nimvastid orodispergeerbare tabletten kunnen gebruikt worden als een alternatief voor Nimvastid harde capsules.

Startdosis

1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie

De startdosis is tweemaal daags 1,5 mg. Wanneer deze dosering na minimaal twee weken behandeling goed verdragen wordt, kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis en kunnen worden overwogen na minimaal twee weken behandeling bij die dosis.

Wanneer bijwerkingen (b.v. misselijkheid, braken, buikpijn of verlies van eetlust), gewichtsafname of een verergering van extrapiramidale symptomen (b.v. tremor) tijdens de behandeling worden waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, kunnen zij reageren op het overslaan van één of meerdere doses. Wanneer de bijwerkingen aanhouden, dient de dagelijkse dosis tijdelijk verminderd te worden tot de voorheen goed verdragen dosis of dient de behandeling beëindigd te worden.

Onderhoudsdosis

De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg Om een maximaal therapeutisch effect te bereiken dienen patiënten te worden ingesteld op de hoogste door hen goed verdragen dosis. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is tweemaal daags 6 mg.

De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zo lang er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Daarom dient het klinisch voordeel van rivastigmine regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden, met name bij patiënten die behandeld worden met doseringen lager dan tweemaal daags 3 mg. Indien na 3 maanden onderhoudsbehandeling de mate van achteruitgang van dementiesymptomen niet positief veranderd is, dient de behandeling beëindigd te worden. Indien er geen bewijs meer aanwezig is van een therapeutisch effect, dient het stopzetten van de therapie ook overwogen te worden.

De individuele respons op rivastigmine kan niet voorspeld worden. Er werd echter een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met matige dementie. Evenzo werd er een groter effect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie rubriek 5.1).

Het effect van de behandeling is niet onderzocht in placebogecontroleerde studies, die langer duurden dan 6 maanden.

Opnieuw starten van de therapie

Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags. Dosistitratie dient dan te worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Gestoorde nier- of leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Echter, gezien de toegenomen blootstelling bij deze populaties, dienen de doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid nauwgezet te worden opgevolgd, omdat patiënten met een klinisch significante gestoorde nier- of leverfunctie meer dosisafhankelijke bijwerkingen zouden kunnen ervaren. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Nimvastid orodispergeerbare tabletten kunnen echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Nimvastid bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof rivastigmine, voor andere carbamaatderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere geschiedenis van reacties op de aanbrengplaats die wijzen op allergische contactdermatitis bij rivastigmine pleisters (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen nemen in het algemeen toe met hogere doseringen. Wanneer de behandeling langer dan drie dagen is onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart met 1,5 mg tweemaal daags om de kans op bijwerkingen (b.v. braken) te verminderen.

Huidreacties op de aanbrengplaats kunnen voorkomen met rivastigmine pleisters en zijn meestal van lichte tot matige intensiteit. Deze reacties zijn op zichzelf niet een indicatie van sensibilisering. Echter, het gebruik van rivastigmine pleisters kan leiden tot allergische contactdermatitis.

Allergische contactdermatitis moet worden vermoed indien reacties op de aanbrengplaats zich verspreiden buiten de pleistergrootte, als er aanwijzingen zijn van een meer intense lokale reactie (zoals toename van erytheem, oedeem, papels, blaasjes) en als de symptomen niet significant verbeteren binnen 48 uur na verwijdering van de pleister. In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten die reacties op de aanbrengplaats krijgen die wijzen op allergische contactdermatitis voor rivastigmine pleisters en die nog steeds behandeling met rivastigmine nodig hebben, dienen alleen omgezet te worden op orale rivastigmine na negatieve allergietesten en onder streng medisch toezicht. Het is mogelijk dat sommige patiënten die gesensibiliseerd geraakt zijn voor rivastigmine door blootstelling aan rivastigmine pleisters niet in staat zijn om rivastigmine te gebruiken in welke vorm dan ook.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van patiënten die allergische dermatitis (verspreid) ervoeren bij toediening van rivastigmine, ongeacht de wijze van toediening (oraal, transdermaal). In deze gevallen moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Patiënten en verzorgers dienen dienovereenkomstig geïnstrueerd te worden.

Dosistitratie: bijwerkingen (b.v. hypertensie en hallucinaties bij patiënten met Alzheimer dementie en verergering van extrapiramidale symptomen, in het bijzonder tremor, bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson) zijn waargenomen kort na dosisverhoging. Ze kunnen

reageren op een verlaging van de dosis. In andere gevallen werd rivastigmine stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn dosisgerelateerd en kunnen zich voordoen, in het bijzonder wanneer de behandeling wordt gestart en/of de dosis wordt verhoogd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij vrouwen. Patiënten die klachten of symptomen vertonen van dehydratie als gevolg van langdurig braken of diarree, kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze vloeistof toe te dienen en de dosis te verlagen of te staken, wanneer dit direct opgemerkt en behandeld wordt. Dehydratie kan ernstige gevolgen hebben.

Patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen gewicht verliezen. Cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine, worden in verband gebracht met gewichtsverlies bij deze patiënten. Het gewicht van de patiënt dient tijdens de behandeling gecontroleerd te worden.

In geval van ernstig braken geassocieerd met de behandeling met rivastigmine, moet een geschikte aanpassing van de dosering doorgevoerd worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.8). Zulke gevallen leken voornamelijk voor te komen na verhoging van de dosis of bij hogere doses rivastigmine.

QT-verlenging op het electrocardiogram kan optreden bij patiënten die worden behandeld met bepaalde cholinesteraseremmers, waaronder rivastigmine. Rivastigmine kan bradycardie veroorzaken dat een risicofactor is voor het optreden van torsade de pointes, voornamelijk bij patiënten met reeds bestaande, of een familiale voorgeschiedenis van, QTc-verlenging of met risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een hoger risico op het ontwikkelen van torsade de pointes; bijvoorbeeld, degenen met ongecompenseerd hartfalen, een recent myocardinfarct, bradyaritmieën, een predispositie voor hypokaliëmie of hypomagnesiëmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren. Klinische monitoring (ECG) kan ook noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer rivastigmine gebruikt wordt bij patiënten met sick sinussyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok) (zie rubriek 4.8).

Rivastigmine kan de maagzuursecretie verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met actieve maag- of duodenumzweren of patiënten die gepredisponeerd zijn voor dergelijke aandoeningen.

Cholinesteraseremmers moeten met voorzichtigheid voorgeschreven worden aan patiënten met een geschiedenis van astma of obstructieve longziekten.

Cholinerge stoffen kunnen urinewegobstructie en convulsies doen ontstaan of verergeren. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een predispositie voor dergelijke ziekten.

Het gebruik van rivastigmine door patiënten met ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer of geassocieerd met de ziekte van Parkinson, andere vormen van dementie of andere vormen van geheugenfunctiestoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang) zijn niet onderzocht en gebruik bij deze patiëntenpopulaties wordt daarom niet aanbevolen.

Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapiramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen.

Speciale populaties

Patiënten met een klinisch significant gestoorde nier- of leverfunctie zouden meer bijwerkingen kunnen ervaren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De doseringsaanbevelingen om te titreren overeenkomstig de individuele verdraagbaarheid moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Nimvastid kan echter worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie en nauwgezette controle is nodig.

Patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg kunnen meer bijwerkingen ervaren en zullen waarschijnlijk eerder geneigd zijn de behandeling te staken als gevolg van bijwerkingen.

Nimvastid orodispergeerbare tabletten bevat sorbitol (E420)

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als cholinesteraseremmer kan rivastigmine de effecten van succinylcholine-achtige spierrelaxantia tijdens de anesthesie versterken. Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anesthetica. Indien nodig kunnen doseringsaanpassingen of tijdelijk staken van de behandeling worden overwogen.

Met het oog op de farmacodynamische effecten en mogelijke additieve effecten dient rivastigmine niet gelijktijdig gegeven te worden met andere cholinomimetische middelen. Rivastigmine zou de activiteit van anticholinerge geneesmiddelen (b.v. oxybutynine, tolterodine) kunnen beïnvloeden.

Additieve effecten die leiden tot bradycardie (wat kan resulteren in syncope) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van verschillende bètablokkers (waaronder atenolol) en rivastigmine. Het hoogste risico is te verwachten met cardiovasculaire bètablokkers, maar er zijn ook meldingen geweest bij patiënten die andere bètablokkers gebruikten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van rivastigmine in combinatie met bètablokkers en ook met andere middelen die bradycardie veroorzaken (b.v. klasse III-antiaritmica, calciumkanaalantagonisten, digitalisglycosiden, pilocarpine).

Bradycardie is een risicofactor voor het optreden van torsade de pointes; daarom dient het combineren van rivastigmine met geneesmiddelen die QT-verlenging of torsade de pointes induceren, zoals antipsychotica, d.w.z. bepaalde fenothiazinen (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, methadon, pentamidine en moxifloxacin, onder zorgvuldig toezicht te gebeuren waarbij ook klinische monitoring (ECG) vereist kan zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen rivastigmine en digoxine, warfarine, diazepam of fluoxetine in studies bij gezonde vrijwilligers. De verlenging van de protrombintijd geïnduceerd door warfarine wordt niet beïnvloed door de toediening van rivastigmine. Er werden geen ongunstige effecten op de cardiale geleiding waargenomen na gelijktijdige toediening van digoxine en rivastigmine.

Gezien het metabolisme van rivastigmine, zijn metabole interacties met andere geneesmiddelen niet waarschijnlijk, hoewel het butyrylcholinesterase gemedieerde metabolisme van andere middelen geremd zou kunnen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij drachtige dieren passeerde rivastigmine/metabolieten de placenta. Het is niet bekend of dit ook bij mensen gebeurt. Er zijn geen klinische gegevens over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap voorhanden. Bij peri-/postnatale studies bij ratten werd een verlengde drachttijd gezien. Rivastigmine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Bij dieren wordt rivastigmine uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of rivastigmine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die met rivastigmine worden behandeld geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). De effecten van rivastigmine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De ziekte van Alzheimer kan een geleidelijke vermindering van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te gebruiken in gevaar brengen. Tevens kan rivastigmine duizeligheid en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient de behandelende arts routinematig te evalueren of patiënten met dementie bij gebruik van rivastigmine in staat zijn om auto te blijven rijden of ingewikkelde machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn gastrointestinale bijwerkingen met inbegrip van misselijkheid (38%) en braken (23%), met name tijdens titratie. Vrouwelijke patiënten in klinische studies waren gevoeliger voor gastrointestinale bijwerkingen en gewichtsverlies dan mannelijke patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in Tabel 1 en Tabel 2 zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 komen voort uit de behandeling met rivastigmine van patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer zelden	Urineweginfecties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak Vaak Niet bekend	Anorexie Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Zeer zelden Niet bekend	Nachtmerries Agitatie Verwarring Angst Slapeloosheid Depressie Hallucinaties Agressie, rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Tremor Syncope Epileptische aanvallen Extrapiramidale symptomen (inclusief verergering van ziekte van Parkinson)
Hartaandoeningen Zelden Zeer zelden Niet bekend	Angina pectoris Hartaritmieën (b.v. bradycardie, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren en tachycardie) Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Maag- en darmulceraties Gastrointestinale bloedingen Pancreatitis Enkele gevallen van ernstig braken werden geassocieerd met oesofagusruptuur (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen Soms Niet bekend	Verhoogde leverfunctietesten Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Zelden Niet bekend	Hyperhidrose Huiduitslag Pruritus, allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Vaak Soms	Vermoeidheid en asthenie Malaise Vallen
Onderzoeken Vaak	Gewichtsverlies

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn gedurende klinische studies die uitgevoerd zijn bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson, behandeld met rivastigmine capsules.

Tabel 2

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak Vaak	Verminderde eetlust Dehydratie
Psychische stoornissen Vaak Vaak Vaak	Slapeloosheid Bezorgdheid Rusteloosheid

Vaak Vaak Niet bekend	Hallucinatie, visueel Depressie Agressie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms	Tremor Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Ziekte van Parkinson (verergering) Bradykinesie Dyskinesie Hypokinesie Tandradfenomeen Dystonie
Hartaandoeningen Vaak Soms Soms Niet bekend	Bradycardie Atriumfibrilleren Atrioventriculair blok Sick sinus syndroom
Bloedvataandoeningen Vaak Soms	Hypertensie Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Misselijkheid Braken Diarree Buikpijn en dyspepsie Speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Niet bekend	Hyperhidrose Allergische dermatitis (verspreid)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak Vaak Vaak Vaak	Vallen Vermoeidheid en asthenie Loopstoornis Parkinsonloop

Tabel 3 vermeldt het aantal en percentage patiënten uit de specifieke klinische studie van 24 weken uitgevoerd met Nimvastid bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson met Voorafgedefinieerde bijwerkingen die een verergering van de parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen.

Tabel 3

Voorafgedefinieerde bijwerkingen, die een verergering van parkinsonsymptomen kunnen weerspiegelen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Totaal aantal patiënten bestudeerd	362 (100)	179 (100)
Totaal aantal patiënten met Voorafgedefinieerde bijwerkingen	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Vallen	21 (5,8)	11 (6,1)
Ziekte van Parkinson (verergering)	12 (3,3)	2 (1,1)
Speekselhypersecretie	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegingsstoornis	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Loopstoornis	5 (1,4)	0
Spiertijfheid	1 (0,3)	0
Balansstoornis	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeletspiertijfheid	3 (0,8)	0
Stijfheid	1 (0,3)	0
Motoriekstoornissen	1 (0,3)	0

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste gevallen van onopzettelijke overdosering zijn niet geassocieerd met enige klinische tekenen of symptomen en bijna alle betreffende patiënten zetten de behandeling met rivastigmine 24 uur na de overdosering voort.

Cholinerge toxiciteit is gemeld met muscarine-achtige symptomen die waargenomen zijn bij matig ernstige vergiftigingen, zoals mirose, blozen, spijsverteringsstoornissen waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, bradycardie, bronchospasmen en toename van bronchiale secreties, hyperhidrose en urine en/of fecale incontinentie, tranenvloed, hypotensie en speekselhypersecretie.

In meer ernstige gevallen kunnen zich nicotine-achtige effecten ontwikkelen, zoals spierzwakte, fasciculaties, toevallen en respiratoir arrest met een mogelijk fatale afloop.

Er zijn ook postmarketingmeldingen van duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid, hypertensie, hallucinaties en malaise.

Behandeling

Aangezien rivastigmine een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 uur en een acetylcholinesterasremmingsduur heeft van ongeveer 9 uur, wordt aangeraden om in gevallen van asymptomatische overdosering gedurende de volgende 24 uur geen verdere dosis van rivastigmine toe te dienen. Bij een overdosering die gepaard gaat met ernstige misselijkheid en braken dient het gebruik van anti-emetica overwogen te worden. Symptomatische behandeling van andere ongewenste effecten dient gegeven te worden indien dit noodzakelijk geacht wordt.

Bij een massale overdosering kan atropine gebruikt worden. Een initiële dosis van 0,03 mg/kg intraveneus atropinesulfaat wordt aanbevolen, gevolgd door doses gebaseerd op de klinische respons. Het gebruik van scopolamine als antidotum wordt niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anticholinesterases, ATC-code: N06DA03.

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine, dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson.

Rivastigmine reageert met de doelenzymen door de vorming van een covalent gebonden complex, waardoor de enzymen tijdelijk worden geïnactiveerd. Een orale dosis van 3 mg verlaagt bij gezonde jonge mannen de acetylcholinesterase (AChE) activiteit in de liquor cerebrospinalis met circa 40% binnen de eerste 1,5 uur na toediening. De activiteit van het enzym keert ongeveer 9 uur nadat het maximaal remmend effect werd bereikt weer terug naar de basiswaarde. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de remming van AChE door rivastigmine in de liquor cerebrospinalis dosisafhankelijk en dit tot de hoogst geteste dosis, zijnde 6 mg tweemaal daags. Remming van butyrylcholinesterase activiteit in de liquor cerebrospinalis bij 14 Alzheimer patiënten behandeld met rivastigmine was vergelijkbaar met die van AChE.

Klinische studies bij dementie bij de ziekte van Alzheimer

De werkzaamheid van rivastigmine is aangetoond door gebruik te maken van drie onafhankelijke domeinspecifieke bepalingmethoden die periodiek uitgevoerd werden gedurende de 6 maanden durende behandelingsperioden. Deze bepalingmethoden omvatten de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, een prestatiegerichte meting van de cognitie), de CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, een uitgebreid globaal onderzoek van de patiënt door de arts, daarbij rekening houdend met informatie die door de verzorger wordt gegeven), en de PDS (Progressive Deterioration Scale, een door de verzorger vastgestelde evaluatie van het vermogen van de patiënt om activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, waaronder persoonlijke hygiëne, eten, aankleden, huishoudelijke taken zoals boodschappen doen, de mogelijkheid zichzelf te oriënteren ten opzichte van de omgeving alsmede de betrokkenheid bij financiële zaken enz.).

De bestudeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24.

De resultaten van twee studies met flexibele dosering van de drie belangrijke 26-weeken durende multicenter studies van patiënten met lichte tot matige ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, die een klinisch relevante respons vertoonden, zijn samengevoegd en hieronder weergegeven in Tabel 4. Klinisch relevante verbetering was in deze studies a priori gedefinieerd als minstens een verbetering van 4 punten op de ADAS-Cog, een verbetering op de CIBIC-Plus, of minstens een verbetering van 10% op de PDS.

Verder wordt in dezelfde tabel een post-hoc definitie gegeven voor respons. De secundaire definitie van respons vereiste een verbetering van 4 punten of meer op de ADAS-Cog, geen verslechtering op de CIBIC-Plus, en geen verslechtering op de PDS. De gemiddelde werkelijke dagelijkse dosering voor de patiënten die reageerden in de 6–12 mg groep, overeenkomend met deze definitie, was 9,3 mg. Het is belangrijk op te merken dat de schalen die gebruikt zijn bij deze indicatie variëren en dat directe vergelijkingen van de resultaten met andere therapeutische middelen niet opgaan.

Tabel 4

	Patiënten met een significante klinische respons (%)			
	ITT		LOCF	
Mate van respons	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444

ADAS-Cog: verbetering met minstens 4 punten	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: verbetering	29***	18	32***	19
PDS: verbetering met minstens 10%	26***	17	30***	18
Minstens 4 punten verbetering op de ADAS-Cog en geen verslechtering op de CIBIC-Plus en PDS	10*	6	12**	6

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

ITT: Intent-To-Treat; IOCF: last Observation Carried Forward

Klinische studies bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rivastigmine bij dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson is aangetoond in een 24-weken durende, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde hoofdstudie en de daarop volgende 24-weken durende, open-label extensiefase. De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 10–24. Werkzaamheid is aangetoond door gebruik te maken van twee onafhankelijke schalen, die werden geanalyseerd op vaste intervallen gedurende de 6-maanden durende behandelingsperiode, zoals weergegeven in Tabel 5 hieronder: de ADAS-Cog, een maat voor cognitie en de allesomvattende maatstaf ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabel 5

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populatie	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gemiddelde baseline ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
ITT - IOCF populatie	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gemiddelde baseline ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Aangepast behandelingsverschil p-waarde t.o.v. placebo		3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en baseline ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.

² Gemakshalve worden gemiddelde data getoond, categoriale analyse uitgevoerd met de van Elteren test

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; IOCF: last Observation Carried Forward

Alhoewel een behandelingseffect is aangetoond in de gehele studiepopulatie, suggereren de gegevens een groter behandelingseffect ten opzichte van placebo in de subgroep van patiënten met matige dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson. Evenzo werd er een groter behandelingseffect waargenomen bij parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties (zie Tabel 6).

Tabel 6

Dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patiënten met visuele hallucinaties		Patiënten zonder visuele hallucinaties	
ITT + RDO populatie	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gemiddelde baseline ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Aangepast behandelingsverschil	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patiënten met matige dementie (MMSE 10-17)		Patiënten met lichte dementie (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populatie	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gemiddelde baseline ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gemiddelde verandering bij 24 weken ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Aangepast behandelingsverschil	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-waarde t.o.v. placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Gebaseerd op ANCOVA met behandeling en land als factoren en baseline ADAS-Cog als covariante. Een positieve verandering wijst op verbetering.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rivastigmine in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van dementie bij de ziekte van Alzheimer en van dementie bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nimvastid orodispergeerbare tabletten zijn bio-equivalent aan Nimvastid harde capsules, met een vergelijkbare omvang en snelheid van absorptie. Nimvastid orodispergeerbare tabletten kunnen gebruikt worden als een alternatief voor Nimvastid harde capsules.

Absorptie

Rivastigmine wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen ongeveer 1 uur bereikt. Als gevolg van de interactie van rivastigmine met het doelenzym is de toename in de biologische beschikbaarheid circa 1,5 maal hoger dan verwacht wordt op basis van de toename in de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36%±13%. Toediening van rivastigmine met voedsel vertraagt de absorptie (t_{max}) met 90 min en verlaagt de C_{max} en doet de AUC toenemen met ongeveer 30%.

Distributie

Eiwitbinding van rivastigmine is ongeveer 40%. Het gaat gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière en heeft een schijnbaar verdelingsvolume variërend van 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformatie

Rivastigmine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd (halfwaardetijd in plasma circa 1 uur),

voornamelijk via cholinesterasegedeïmeerde hydrolyse tot de gedecarbamylateerde metabooliet. *In vitro* vertoont deze metabooliet een minimale remming van acetylcholinesterase (<10%).

Gebaseerd op *in-vitro*-studies wordt er geen farmacokinetische interactie verwacht met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de volgende cytochroom isoenzymen: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, of CYP2B6. Gebaseerd op het bewijs van dierexperimentele studies zijn de belangrijkste cytochroom P450 isoenzymen minimaal betrokken bij de metabolisatie van rivastigmine. De totale plasmaklaring van rivastigmine was ongeveer 130 l/uur na een intraveneuze dosis van 0,2 mg en verminderde tot 70 l/uur na een intraveneuze dosis van 2,7 mg.

Eliminatie

Onveranderd rivastigmine wordt niet in de urine aangetroffen; renale excretie van de metaboolieten is de belangrijkste eliminatieroute. Na toediening van C¹⁴-rivastigmine, was de renale eliminatie snel en vrijwel volledig (>90%) binnen 24 uur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Er vindt geen accumulatie van rivastigmine of van de gedecarbamylateerde metabooliet plaats bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Een analyse van de populatiefarmacokinetiek liet zien dat het gebruik van nicotine leidt tot een stijging van de orale klaring van rivastigmine met 23% bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=75 rokers en 549 niet-rokers) na inname van rivastigmine capsules bij doseringen tot 12 mg/dag.

Speciale populaties

Ouderen

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.

Leverinsufficiëntie

De C_{max} van rivastigmine was ongeveer 60% hoger en de AUC van rivastigmine was meer dan tweemaal zo hoog bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie

C_{max} en AUC van rivastigmine waren meer dan tweemaal zo hoog bij personen met matige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen; er waren echter geen veranderingen in C_{max} en AUC van rivastigmine gevonden bij personen met een ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies met betrekking tot de toxiciteit na herhaalde doses bij ratten, muizen en honden leverden alleen effecten op geassocieerd met een versterkte farmacologische actie. Er werd geen toxiciteit in het doelorgaan waargenomen. Door de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen konden er geen veiligheidsgrenzen voor blootstelling bij de mens worden bereikt.

Rivastigmine was niet mutageen in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen, behalve in een onderzoek naar chromosomale afwijkingen in humane perifere lymfocyten bij een dosis van 10⁴ maal de maximale klinische blootstelling. De *in vivo* micronucleustest was negatief. Tevens toonde de belangrijkste metabooliet NAP226-90 geen genotoxisch potentieel.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in studies bij muizen en ratten met de maximale verdraagbare dosis, hoewel de blootstelling aan rivastigmine en de metaboolieten lager was dan de humane blootstelling. Wanneer deze in overeenstemming gebracht werd met het lichaamsoppervlak was de blootstelling aan rivastigmine en zijn metaboolieten ongeveer gelijk aan de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 12 mg/dag; wanneer men dit echter vergelijkt met de maximale dosis bij de mens, werd ongeveer het zesvoudige bereikt bij dieren.

Bij dieren passeert rivastigmine de placenta en wordt het uitgescheiden in de moedermelk. Orale studies bij zwangere ratten en konijnen gaven geen aanwijzing van een teratogeen potentieel van rivastigmine. In orale studies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen van rivastigmine op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ofwel de oudergeneratie ofwel de nakomelingen.

Een mogelijkheid op lichte oog-/mucosale irritatie werd aangetoond in een studie met konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Kruizemunt aroma (pepermuntolie, maïs maltodextrine)
Pepermunt aroma (maltodextrine, arabische gom, sorbitol (E420), muntolie, l-menthol)
Crospovidon
Calciumsilicaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

14 x 1 (enkel voor 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 en 112 x 1 tabletten in een OPA/Al/PVC filmfolie en PET/Al afpelbare folie geperforeerde unit dose blisterverpakking verpakt in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten

14 x 1 orodispergeerbare tablet: EU/1/09/525/026

28 x 1 orodispergeerbare tablet: EU/1/09/525/027

30 x 1 orodispergeerbare tablet: EU/1/09/525/028

56 x 1 orodispergeerbare tablet: EU/1/09/525/029
60 x 1 orodispergeerbare tablet: EU/1/09/525/030
112 x 1 orodispergeerbare tablet: EU/1/09/525/031
Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten
28 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/032
30 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/033
56 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/034
60 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/035
112 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten
28 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/037
30 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/038
56 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/039
60 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/040
112 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten
28 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/042
30 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/043
56 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/044
60 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/045
112 x 1 orodispergeerbare tablet:EU/1/09/525/046

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2009
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST KARTONNEN DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN EN CONTAINER
TEKST VOOR ETIKET VOOR CONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Blisterverpakking:

14 harde capsules

28 harde capsules

30 harde capsules

56 harde capsules

60 harde capsules

112 harde capsules

Container:

200 harde capsules

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg (enkel op kartonnen doos)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

(enkel op kartonnen doos)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

(enkel op kartonnen doos)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 1,5 mg harde capsules

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST KARTONNEN DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN EN CONTAINER
TEKST VOOR ETIKET VOOR CONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 3 mg harde capsules

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Blisterverpakking:

28 harde capsules

30 harde capsules

56 harde capsules

60 harde capsules

112 harde capsules

Container:

200 harde capsules

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 3 mg (enkel op kartonnen doos)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

(enkel op kartonnen doos)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

(enkel op kartonnen doos)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 3 mg harde capsules

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST KARTONNEN DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN EN CONTAINER
TEKST VOOR ETIKET VOOR CONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Blisterverpakking:

28 harde capsules

30 harde capsules

56 harde capsules

60 harde capsules

112 harde capsules

Container:

200 harde capsules

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg (enkel op kartonnen doos)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

(enkel op kartonnen doos)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

(enkel op kartonnen doos)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 4,5 mg harde capsules

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST KARTONNEN DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN EN CONTAINER
TEKST VOOR ETIKET VOOR CONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 6 mg harde capsules

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Blisterverpakking:

28 harde capsules

30 harde capsules

56 harde capsules

60 harde capsules

112 harde capsules

Container:

200 harde capsules

250 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Geheel doorslikken zonder pletten of openen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nimvastid 6 mg (enkel op kartonnen doos)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

(enkel op kartonnen doos)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

(enkel op kartonnen doos)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 6 mg harde capsules

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sorbitol (E420).

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Orodispergeerbare tablet

14 x 1 orodispergeerbare tablet
28 x 1 orodispergeerbare tablet
30 x 1 orodispergeerbare tablet
56 x 1 orodispergeerbare tablet
60 x 1 orodispergeerbare tablet
112 x 1 orodispergeerbare tablet

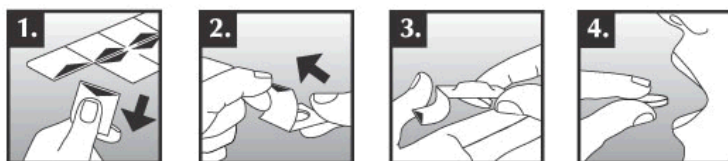
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

De tabletten niet met vochtige handen vastnemen, de tabletten kunnen uiteenvallen.

1. Houd de blister aan de kant vast en scheur voorzichtig langs de perforaties één tabletvakje af.
2. Licht het uiteinde van de folie naar boven en trek deze volledig weg.
3. Druk de tablet voorzichtig naar buiten op uw hand.
4. Leg de tablet op de tong zodra deze uit het tabletvakje is verwijderd.



Laat de tablet in de mond smelten en slik door met of zonder water.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Scheur af.
2. Trek folie weg.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 3 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sorbitol (E420).
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Orodispergeerbare tablet

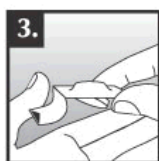
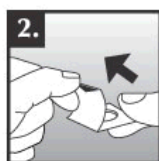
28 x 1 orodispergeerbare tablet
30 x 1 orodispergeerbare tablet
56 x 1 orodispergeerbare tablet
60 x 1 orodispergeerbare tablet
112 x 1 orodispergeerbare tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

De tabletten niet met vochtige handen vastnemen, de tabletten kunnen uiteenvallen.

1. Houd de blister aan de kant vast en scheur voorzichtig langs de perforaties één tabletvakje af.
2. Licht het uiteinde van de folie naar boven en trek deze volledig weg.
3. Druk de tablet voorzichtig naar buiten op uw hand.
4. Leg de tablet op de tong zodra deze uit het tabletvakje is verwijderd.



Laat de tablet in de mond smelten en slik door met of zonder water.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Scheur af.
2. Trek folie weg.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 4,5 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sorbitol (E420).

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Orodispergeerbare tablet

28 x 1 orodispergeerbare tablet

30 x 1 orodispergeerbare tablet

56 x 1 orodispergeerbare tablet

60 x 1 orodispergeerbare tablet

112 x 1 orodispergeerbare tablet

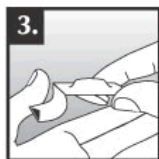
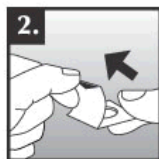
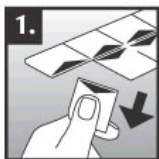
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

De tabletten niet met vochtige handen vastnemen, de tabletten kunnen uiteenvallen.

1. Houd de blister aan de kant vast en scheur voorzichtig langs de perforaties één tabletvakje af.
2. Licht het uiteinde van de folie naar boven en trek deze volledig weg.
3. Druk de tablet voorzichtig naar buiten op uw hand.
4. Leg de tablet op de tong zodra deze uit het tabletvakje is verwijderd.



Laat de tablet in de mond smelten en slik door met of zonder water.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Scheur af.
2. Trek folie weg.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 6 mg rivastigmine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sorbitol (E420).
Zie bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Orodispergeerbare tablet

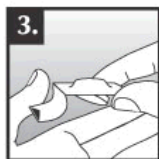
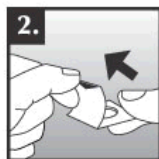
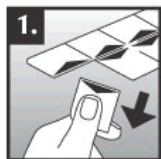
28 x 1 orodispergeerbare tablet
30 x 1 orodispergeerbare tablet
56 x 1 orodispergeerbare tablet
60 x 1 orodispergeerbare tablet
112 x 1 orodispergeerbare tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik

De tabletten niet met vochtige handen vastnemen, de tabletten kunnen uiteenvallen.

1. Houd de blister aan de kant vast en scheur voorzichtig langs de perforaties één tabletvakje af.
2. Licht het uiteinde van de folie naar boven en trek deze volledig weg.
3. Druk de tablet voorzichtig naar buiten op uw hand.
4. Leg de tablet op de tong zodra deze uit het tabletvakje is verwijderd.



Laat de tablet in de mond smelten en slik door met of zonder water.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nimvastid 6 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten

Rivastigmine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1. Scheur af.
2. Trek folie weg.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Nimvastid 1,5 mg harde capsules
Nimvastid 3 mg harde capsules
Nimvastid 4,5 mg harde capsules
Nimvastid 6 mg harde capsules
Rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nimvastid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nimvastid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Het werkzaam bestanddeel van Nimvastid is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer of dementie door de ziekte van Parkinson sterven er bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, waardoor het gehalte van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die de communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maakt) te laag wordt. Rivastigmine werkt door het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Doordat Nimvastid deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Nimvastid de symptomen van de ziekte van Alzheimer en met de ziekte van Parkinson gepaard gaande dementie te verminderen.

Nimvastid wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast. De capsules en orodispergeerbare tabletten kunnen tevens gebruikt worden voor de behandeling van dementie bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een huidreactie heeft die zich verspreidt buiten de pleistergrootte, als er een meer intense lokale reactie is (zoals blaren, een toename van huidontsteking, zwelling) en als dit niet verbetert binnen 48 uur na het verwijderen van de pleister.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en neem geen Nimvastid in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een hartaandoening zoals een onregelmatige of trage hartslag, een “verlengd QT-interval”, torsade de pointes”, of als iemand in uw familie een “verlengd QT-interval” heeft of ooit heeft gehad of als u te weinig kalium of magnesium in uw bloed heeft.
- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad.
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad.
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad.
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad.
- als u slecht werkende nieren heeft of ooit heeft gehad.
- als u een slecht werkende lever heeft of ooit heeft gehad.
- als u last heeft van beven.
- als u een laag lichaamsgewicht heeft.
- als u maagdarmklachten heeft, zoals misselijkheid, braken (overgeven) en diarree. U kunt uitgedroogd zijn (te veel vochtverlies) als overgeven en diarree langer aanhouden.

Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan het nodig zijn dat uw arts u nauwlettender controleert terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u Nimvastid meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Nimvastid bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nimvastid nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Nimvastid mag niet tegelijk worden gegeven met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten hebben als Nimvastid. Nimvastid kan van invloed zijn op de werking van anticholinergische geneesmiddelen (geneesmiddelen die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme, voor behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Nimvastid mag niet tegelijk worden gegeven met metoclopramide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om misselijkheid en overgeven te verminderen of te voorkomen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals stijve armen en benen en trillende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Nimvastid gebruikt, vertel dat dan aan uw arts voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Nimvastid de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Let op wanneer Nimvastid gebruikt wordt samen met bètablokkers (geneesmiddelen zoals atenolol voor de behandeling van een hoge bloeddruk, een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) en andere hartkwalen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals een vertraging van de hartslag (bradycardie) die kan leiden tot flauwvallen of bewusteloosheid.

Let op wanneer u Nimvastid gebruikt samen met andere geneesmiddelen die uw hartritme of de elektrische prikkels van uw hart kunnen beïnvloeden (verlengd QT-interval).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, moeten de voordelen van het gebruik van Nimvastid afgewogen worden tegen de

mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Nimvastid mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Nimvastid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Nimvastid kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij verhogingen van de dosis. Als u duizelig of slaperig bent, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Nimvastid u moet nemen.

- De behandeling start meestal met een lage dosis.
- Uw arts zal daarna langzaam de dosis verhogen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.
- De hoogste dosis die mag worden ingenomen is tweemaal per dag 6,0 mg.

Uw arts zal regelmatig nagaan of het geneesmiddel op de juiste manier werkt bij u. Uw arts zal ook uw gewicht in de gaten houden terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u Nimvastid meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Hoe neemt u dit middel in?

- Vertel uw verzorger dat u Nimvastid gebruikt.
- Om voordeel te hebben van dit middel, moet u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Nimvastid tweemaal per dag bij het eten in, in de ochtend en de avond.
- Slik de capsules in z'n geheel door met wat drinken.
- Open of plet de capsules niet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Nimvastid hebben gebruikt, voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), hadden diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u er achter komt dat u vergeten bent uw dosis Nimvastid in te nemen, wacht dan en neem de eerstvolgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden als de behandeling met dit middel wordt gestart of als de dosis wordt verhoogd. Gewoonlijk zullen de bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid
- Gebrek aan eetlust
- Maagproblemen zoals misselijkheid, braken (overgeven) of diarree

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zweten
- Hoofdpijn
- Maagzuur
- Gewichtsverlies
- Maagpijn
- Zich opgewonden voelen
- Zich moe of zwak voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Verlies van eetlust
- Nachtmerries

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Neerslachtigheid
- Moeite met slapen
- Flauwvallen of onverklaard vallen
- Veranderingen in hoe goed uw lever werkt

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1 000 mensen)

- Pijn op de borst
- Huiduitslag, jeuk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw maag of darm

Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 000 mensen)

- Hoge bloeddruk
- Infectie van de urinewegen
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Problemen met de hartslag zoals snelle of langzame hartslag
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- Ontsteking aan de alvleesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met het uitvoeren van bewegingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstig braken (overgeven), wat kan leiden tot het scheuren van de slokdarm
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Agressie, zich rusteloos voelen
- Onregelmatige hartslag

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

Deze patiënten krijgen sommige bijwerkingen vaker. Ze kunnen ook enkele andere bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Beven
- Flauwvallen
- Per ongeluk vallen

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame en snelle hartslag
- Moeite met slapen
- Te veel speeksel en uitdroging
- Ongebruikelijk langzame bewegingen of bewegingen die u niet onder controle heeft
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met bewegingen uitvoeren en spierzwakte

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Onregelmatige hartslag en slechte controle van bewegingen

Andere bijwerkingen opgemerkt bij rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik die kunnen voorkomen bij de harde capsules:

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Koorts
- Ernstige verwarring
- Urine-incontinentie (onvermogen om urine goed op te houden)

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Hyperactiviteit (heel actief, rusteloos)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Overgevoeligheidsreactie op de plaats waar de pleister was aangebracht, zoals blaren of ontstoken huid

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts, omdat u misschien medische hulp nodig heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de fles en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigminewaterstoftraat. Elke harde capsule bevat rivastigminewaterstoftraat overeenkomend met 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg of 6 mg rivastigmine.
- De andere stoffen voor Nimvastatid 1,5 mg capsules zijn microkristallijne cellulose, hypromellose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (capsule inhoud), en titaandioxide (E171), IJzeroxide geel (E172) en gelatine in de capsulewand.
- De andere stoffen voor Nimvastatid 3 mg, 4,5 mg en 6 mg capsules zijn microkristallijne cellulose, hypromellose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (capsule-inhoud), en titaandioxide (E171), IJzeroxide geel (E172), rood ijzeroxide (E172) en gelatine in de capsulewand.

Hoe ziet Nimvastid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nimvastid 1,5 mg harde capsules, die een wit tot gebroken wit poeder bevatten, hebben een geel kapje en een gele romp.

Nimvastid 3 mg harde capsules, die een wit tot gebroken wit poeder bevatten, hebben een oranje kapje en een oranje romp.

Nimvastid 4,5 mg harde capsules, die een wit tot gebroken wit poeder bevatten, hebben een bruinrood kapje en een bruinrode romp.

Nimvastid 6 mg harde capsules, die een wit tot gebroken wit poeder bevatten, hebben een bruinrood kapje en een oranje romp.

Blisterverpakking (PVC/PVDC/Al-folie): doosjes met 14 (enkel voor 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 en 112 harde capsules zijn verkrijgbaar.

HDPE container: doosjes met 200 of 250 harde capsules zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten
Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten
Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten
Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten
Rivastigmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nimvastid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nimvastid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Het werkzaam bestanddeel van Nimvastid is rivastigmine.

Rivastigmine behoort tot een groep van verbindingen die cholinesteraseremmers wordt genoemd. Bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer of dementie door de ziekte van Parkinson sterven er bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, waardoor het gehalte van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die de communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maakt) te laag wordt. Rivastigmine werkt door het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Doordat Nimvastid deze enzymen blokkeert, kunnen de gehaltes acetylcholine in de hersenen toenemen. Op deze manier helpt Nimvastid de symptomen van de ziekte van Alzheimer en met de ziekte van Parkinson gepaard gaande dementie te verminderen.

Nimvastid wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer, een progressieve hersenaandoening die het geheugen, de intellectuele vermogens en het gedrag geleidelijk aantast. De capsules en orodispergeerbare tabletten kunnen tevens gebruikt worden voor de behandeling van dementie bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een huidreactie heeft die zich verspreidt buiten de pleistergrootte, als er een meer intense lokale reactie is (zoals blaren, een toename van huidontsteking, zwelling) en als dit niet verbetert binnen 48 uur na het verwijderen van de pleister.

Als dit op u van toepassing is, informeer dan uw arts en neem geen Nimvastid in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een hartaandoening zoals een onregelmatige of trage hartslag, een “verlengd QT-interval”, “torsade de pointes”, of als iemand in uw familie een “verlengd QT-interval” heeft of ooit heeft gehad of als u te weinig kalium of magnesium in uw bloed heeft.
- als u een actieve maagzweer heeft of ooit heeft gehad.
- als u moeite met plassen heeft of ooit heeft gehad.
- als u epileptische aanvallen heeft of ooit heeft gehad.
- als u astma of een ernstige luchtwegaandoening heeft of ooit heeft gehad.
- als u slecht werkende nieren heeft of ooit heeft gehad.
- als u een slecht werkende lever heeft of ooit heeft gehad.
- als u last heeft van beven.
- als u een laag lichaamsgewicht heeft.
- als u maagdarmklachten heeft, zoals misselijkheid, braken (overgeven) en diarree. U kunt uitgedroogd zijn (te veel vochtverlies) als overgeven en diarree langer aanhouden.

Als een van deze gevallen op u van toepassing is, kan het nodig zijn dat uw arts u nauwlettender controleert terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u Nimvastid meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Nimvastid bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nimvastid nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Nimvastid mag niet tegelijk worden gegeven met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten hebben als Nimvastid. Nimvastid kan van invloed zijn op de werking van anticholinergische geneesmiddelen (geneesmiddelen die gebruikt worden voor verlichting van buikkramp of buikspasme, voor behandeling van de ziekte van Parkinson of om reisziekte te voorkomen).

Nimvastid mag niet tegelijk worden gegeven met metoclopramide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om misselijkheid en overgeven te verminderen of te voorkomen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals stijve armen en benen en trillende handen.

Wanneer u geopereerd moet worden terwijl u Nimvastid gebruikt, vertel dat dan aan uw arts voordat u een verdovingsmiddel krijgt, omdat Nimvastid de effecten van sommige spierverslappers gedurende de verdoving kan versterken.

Let op wanneer Nimvastid gebruikt wordt samen met bètablokkers (geneesmiddelen zoals atenolol voor de behandeling van een hoge bloeddruk, een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) en andere hartkwalen). Als deze twee geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden kan dit problemen veroorzaken, zoals een vertraging van de hartslag (bradycardie) die kan leiden tot flauwvallen of bewusteloosheid.

Let op wanneer u Nimvastid gebruikt samen met andere geneesmiddelen die uw hartritme of de elektrische prikkels van uw hart kunnen beïnvloeden (verlengd QT-interval).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, moeten de voordelen van het gebruik van Nimvastid afgewogen worden tegen de

mogelijke effecten op uw ongeboren kind. Nimvastid mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Nimvastid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal u vertellen of u met uw ziekte veilig kan autorijden of machines bedienen. Nimvastid kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, voornamelijk in het begin van de behandeling of bij verhogingen van de dosis. Als u duizelig of slaperig bent, moet u niet autorijden, machines bedienen of andere taken uitoefenen die uw aandacht vereisen.

Nimvastid bevat sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg orodispergeerbare tabletten: Dit middel bevat 0,00525 mg sorbitol per 1,5 mg orodispergeerbare tablet.

Nimvastid 3 mg orodispergeerbare tabletten: Dit middel bevat 0,0105 mg sorbitol per 3 mg orodispergeerbare tablet.

Nimvastid 4,5 mg orodispergeerbare tabletten: Dit middel bevat 0,01575 mg sorbitol per 4,5 mg orodispergeerbare tablet.

Nimvastid 6 mg orodispergeerbare tabletten: Dit middel bevat 0,021 mg sorbitol per 6 mg orodispergeerbare tablet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt de behandeling gestart?

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Nimvastid u moet nemen.

- De behandeling start meestal met een lage dosis.
- Uw arts zal daarna langzaam de dosis verhogen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.
- De hoogste dosis die mag worden ingenomen is tweemaal per dag 6,0 mg.

Uw arts zal regelmatig nagaan of het geneesmiddel op de juiste manier werkt bij u. Uw arts zal ook uw gewicht in de gaten houden terwijl u dit middel gebruikt.

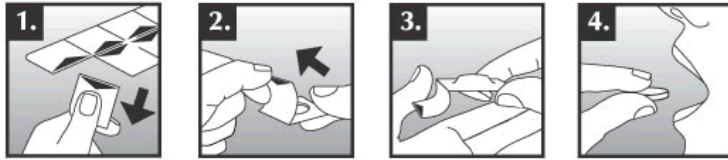
Heeft u Nimvastid meer dan drie dagen niet gebruikt? Wacht dan met het innemen van de volgende dosis, totdat u met uw arts heeft overlegd.

Hoe neemt u dit middel in?

- Vertel uw verzorger dat u Nimvastid gebruikt.
- Om voordeel te hebben van dit middel, moet u dit middel elke dag gebruiken.
- Neem Nimvastid tweemaal per dag bij het eten in, in de ochtend en de avond. Uw mond dient leeg te zijn voordat u de tablet inneemt.

Nimvastid orodispergeerbare tabletten zijn broos. Om te voorkomen dat de orodispergeerbare tablet beschadigd wordt, is het belangrijk dat u niet op het vakje van de tablet drukt. Neem de tabletten niet met vochtige handen vast aangezien de tabletten kunnen uiteenvallen. Haal de tablet uit de verpakking als volgt:

1. Houd de blister aan de kant vast en scheur voorzichtig langs de perforaties één tabletvakje af.
2. Licht het uiteinde van de folie naar boven en trek deze volledig weg.
3. Druk de tablet voorzichtig naar buiten op de hand.
4. Leg de tablet op de tong zodra deze uit het tabletvakje is verwijderd.



Wanneer op de tong geplaatst valt de tablet snel uit elkaar. Daarna kan u de tablet zonder water inslikken. Zorg ervoor dat uw mond leeg is voordat u de tablet op de tong legt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts. Het is mogelijk dat u medische hulp nodig heeft. Sommige mensen die per ongeluk te veel Nimvastid hebben gebruikt, voelden zich misselijk, moesten overgeven (braken), hadden diarree, hoge bloeddruk en hallucinaties. Een trage hartslag en flauwvallen kunnen ook voorkomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u er achter komt dat u vergeten bent uw dosis Nimvastid in te nemen, wacht dan en neem de eerstvolgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden als de behandeling met dit middel wordt gestart of als de dosis wordt verhoogd. Gewoonlijk zullen de bijwerkingen langzaam verdwijnen naarmate uw lichaam aan het geneesmiddel went.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid
- Gebrek aan eetlust
- Maagproblemen zoals misselijkheid, braken (overgeven) of diarree

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zweten
- Hoofdpijn
- Maagzuur
- Gewichtsverlies
- Maagpijn
- Zich opgewonden voelen
- Zich moe of zwak voelen
- Zich niet lekker voelen
- Beven of zich verward voelen
- Verlies van eetlust
- Nachtmerries

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Neerslachtigheid
- Moeite met slapen
- Flauwvallen of onverklaard vallen
- Veranderingen in hoe goed uw lever werkt

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1 000 mensen)

- Pijn op de borst
- Huiduitslag, jeuk
- Toevallen (epileptische aanvallen)
- Zweren in uw maag of darm

Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 000 mensen)

- Hoge bloeddruk
- Infectie van de urinewegen
- Dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- Problemen met de hartslag zoals snelle of langzame hartslag
- Bloeding in het maagdarmkanaal – dit vertoont zich door bloed in de ontlasting of braaksel
- Ontsteking aan de alvleesklier – de klachten die hiermee gepaard gaan zijn o.a. ernstige pijn in de bovenbuik, vaak samen met misselijkheid of braken (overgeven)
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met het uitvoeren van bewegingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstig braken (overgeven), wat kan leiden tot het scheuren van de slokdarm
- Uitdroging (te veel vochtverlies)
- Leveraandoeningen (gele huid, geelkleuring van het oogwit, abnormaal donkere urine of onverklaarbare misselijkheid, braken, vermoeidheid en verlies van eetlust)
- Agressie, zich rusteloos voelen
- Onregelmatige hartslag

Patiënten met dementie en de ziekte van Parkinson

Deze patiënten krijgen sommige bijwerkingen vaker. Ze kunnen ook enkele andere bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Beven
- Flauwvallen
- Per ongeluk vallen

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Angst
- Zich rusteloos voelen
- Langzame en snelle hartslag
- Moeite met slapen
- Te veel speeksel en uitdroging
- Ongebruikelijk langzame bewegingen of bewegingen die u niet onder controle heeft
- De klachten van de ziekte van Parkinson worden erger of vergelijkbare klachten doen zich voor – zoals stijve spieren, moeite met bewegingen uitvoeren en spierzwakte

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Onregelmatige hartslag en slechte controle van bewegingen

Andere bijwerkingen opgemerkt bij rivastigmine pleisters voor transdermaal gebruik die kunnen voorkomen bij de orodispergeerbare tabletten:

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Koorts
- Ernstige verwarring
- Urine-incontinentie (onvermogen om urine goed op te houden)

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Hyperactiviteit (heel actief, rusteloos)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Overgevoeligheidsreactie op de plaats waar de pleister was aangebracht, zoals blaren of ontstoken huid

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts, omdat u misschien medische hulp nodig heeft.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivastigminewaterstofattraat. Elke orodispergeerbare tablet bevat rivastigminewaterstofattraat overeenkomend met 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg of 6 mg rivastigmine.
- De andere stoffen zijn mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, kruizemunt aroma (pepermuntolie, maïs maltodextrine), pepermint aroma (maltodextrine, arabische gom, sorbitol (E420), muntolie, l-menthol), crospovidon, calciumsilicaat, magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Nimvastid bevat sorbitol (E420)”.

Hoe ziet Nimvastid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De orodispergeerbare tabletten zijn rond en wit.

14 x 1 (enkel voor 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 en 112 x 1 tabletten in OPA/Al/PVC filmfolie en PET/Al afpelbare folie geperforeerde unit dose blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.