

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler
Nimvastid 3 mg harde kapsler
Nimvastid 4,5 mg harde kapsler
Nimvastid 6 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

Nimvastid 3 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

Nimvastid 6 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

Hvitt til nesten hvitt pulver i en kapsel med gul topp og gul bunn.

Nimvastid 3 mg harde kapsler

Hvitt til nesten hvitt pulver i en kapsel med oransje topp og oransje bunn.

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

Hvitt til nesten hvitt pulver i en kapsel med brunrød topp og brunrød bunn.

Nimvastid 6 mg harde kapsler

Hvitt til nesten hvitt pulver i en kapsel med brunrød topp og oransje bunn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.
Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens eller demens relatert til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for inntaket av legemiddel hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Rivastigmin bør tas to ganger daglig sammen med henholdsvis frokost og kveldsmat. Kapslene skal svelges hele.

Initialdose

1,5 mg to ganger daglig.

Dosetitrering

Startdose er 1,5 mg to ganger daglig. Etter minimum to ukers behandling kan dosen, dersom den tolereres godt, økes til 3 mg to ganger daglig. Senere økninger til 4,5 mg to ganger daglig og videre til 6 mg to ganger daglig skal også være basert på at den aktuelle dosen tolereres godt, og vurderes etter minimum to ukers behandling på det enkelte dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller manglende appetitt), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom observeres under behandlingen, kan disse bedres ved at én eller flere doser utelates. Dersom bivirkningene vedvarer, bør den daglige dosen midlertidig reduseres til den tidligere godt tolererte dosen, eller behandlingen kan avbrytes.

Vedlikeholdsdose

Effektiv dose er 3–6 mg to ganger daglig, og for å oppnå maksimal terapeutisk nytteeffekt bør den høyeste tolererte dosen benyttes. Anbefalt maksimal daglig dose er 6 mg to ganger daglig.

Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge det foreligger en terapeutisk nytte for pasienten. Den kliniske effekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom demenssymptomene ikke er bedret tilfredstillende etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. En større behandlingseffekt ble imidlertid observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med moderat demens. Tilsvarende ble en større effekt observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Effekt av behandling er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

Hvis behandling avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig. Dosetitrering bør deretter utføres som beskrevet ovenfor.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, men ved nøye monitorering kan Nimvastid kapsler brukes hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Nimvastid i den pediatrike populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivativer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig for å redusere muligheten for bivirkninger (f.eks. brekninger).

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplaster kan oppstå og er vanligvis milde til moderate. Disse reaksjonene er ikke en indikasjon på sensibilisering i seg selv. Bruk av rivastigminplaster kan allikevel føre til allergisk kontaktdermatitt.

Allergisk kontaktdermatitt bør mistenkes dersom reaksjoner på administrasjonsstedet spred seg utover størrelsen til plasteret, dersom det er tegn på en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem, papler, blemmer) og dersom symptomene ikke blir signifikant bedre i løpet av 48 timer etter at plasteret er fjernet. I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin kan bytte over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form.

Etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om pasienter som har opplevd allergisk dermatitt (disseminert) ved rivastigminbehandling uansett administrasjonsform (oral, transdermal). I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter og omsorgsytere bør instrueres i samsvar med dette.

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt tremor, hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom) er sett kort tid etter en doseøkning. Disse kan bedres ved dosereduksjon. I andre tilfeller har rivastigmin blitt seponert (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré er doserelaterte, og kan oppstå, særlig ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt. Kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin, har vært assosiert med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandlingen.

Dersom det oppstår kraftige brekninger i forbindelse med rivastigmin-behandlingen, må nødvendig dosejustering foretas, som anbefalt i pkt. 4.2. Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Disse tilfellene syntes å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Forlengelse av QT intervall på elektrokardiogram kan forekomme hos pasienter behandlet med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som har QTc forlengelse, som har det i familien eller med høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes.

Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin må brukes med forsiktighet hos pasienter med syk sinus-syndrom eller ledningsforstyrrelser (sinoatriell blokk, atrioventrikulær blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller hos predisponerte pasienter.

Kolinesterasehemmere bør forskrives med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt astma eller andre obstruktive lungesykdommer.

Kolinomimetika kan forårsake eller forverre urinveisobstruksjon og krampeanfoll. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponerte for slike sykdommer.

Bruk av rivastigmin hos pasienter med alvorlig demens ved Alzheimers sykdom eller demens relatert til Parkinsons sykdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv svikt) er ikke undersøkt, og bruk hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og en økt forekomst eller intensitet av tremor, har vært observert hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til seponert rivastigminbehandling (f.eks. seponering på grunn av tremor hos 1,7 % som fikk rivastigmin vs. 0 % som fikk placebo). Det anbefales klinisk monitorering av disse bivirkningene.

Spesielle populasjoner

Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Doseringsanbefalinger for titrering i henhold til individuell toleranse må følges nøye.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Nimvastid kan imidlertid brukes i denne pasientgruppen og nøye overvåkning er nødvendig.

Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden rivastigmin er en kolinesterasehemmer, kan det forsterke effekten av muskelrelakserende preparater av succinylkolin-type under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige additive effekter, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med aktiviteten til antikolinerge preparater (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Additive effekter som fører til bradykardi (som kan resultere i synkope) har vært rapportert ved samtidig bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være assosiert med størst risiko, men det har også vært rapporter hos pasienter som brukte andre betablokkere. Derfor bør forsiktighet utvises når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardi-legemidler (f.eks. klasse III antiarytmika, kalsiumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Siden bradykardi er en risikofaktor for utvikling av torsades de pointes, bør kombinasjon av rivastigmin med legemidler som kan indusere QT forlengelse eller torsades de pointes, slik som antipsykotika f.eks. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin administreres med forsiktighet og klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Den økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av rivastigmin. Ingen uønskede effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og rivastigmin.

På bakgrunn av rivastigmens metabolisme er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Rivastigmin og/eller metabolitter går over i placenta hos drektige dyr. Det er ikke kjent om dette forekommer hos mennesker. Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke registrert bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om rivastigmin har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved doseøkning. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og oppkast (23 %), særlig ved dosetitrering. Kvinner var mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn i kliniske studier.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene i tabell 1 og tabell 2 er angitt i følge MedDRA organklassesystem og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som har fått behandling med rivastigmin.

Tabell 1

Infeksiøse og parasitære sykdommer Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige Vanlige	Anoreksi Nedsatt appetitt

Ikke kjent	Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Mareritt Agitasjon Forvirring Angst Søvnløshet Depresjon Hallusinasjoner Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Svimmelhet Hodepine Somnolens Tremor Synkope Krampeanfall Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Hjertesykdommer Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Angina pectoris Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulær blokk, atrieflimmer og takykardi) "Sick sinus syndrom"
Karsykdommer Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Kvalme Oppkast Diaré Abdominale smerter og dyspepsi Magesår og duodenalsår Gastrointestinal blødning Pankreatitt Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Ikke kjent	Økte leverenzzymer Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Hyperhidrose Utslett Kløe, allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Tretthet og asteni Sykdomsfølelse Fall
Undersøkelser Vanlige	Vekttap

Tabell 2 viser bivirkninger rapportert i løpet kliniske studier utført hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom som er behandlet med rivastigmin kapsler.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Vanlige	Redusert matlyst Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Ikke kjent	Søvnløshet Angst Rastløshet Visuelle hallusinasjoner Depresjon Aggresjon
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Tremor Svimmelhet Somnolens Hodepine Parkinsons sykdom (forverring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tannhjulrigiditet Dystoni
Hjertesykdommer Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Bradykardi Atrieflimmer Atrioventrikulær blokk "Sick sinus syndrom"
Karsykdommer Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Kvalme Oppkast Diaré Abdominal smerte og dyspepsi Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Ikke kjent	Hyperhidrose Allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Fall Trøtthet og asteni Forstyrret gangelag Parkinsonsgange

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter med demens assosiert med Parkinsons sykdom, som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer i den spesifikke 24 uker lange kliniske studien med rivastigmin.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Antall undersøkte pasienter	362 (100)	179 (100)
Antall pasienter med forhåndsdefinert(e) bivirkning(er)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fallulykker	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sykdom (forverring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Økt spyttsekresjon	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevegelsesforstyrrelse	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Unormal gange	5 (1,4)	0
Muskelstivhet	1 (0,3)	0
Balanseforstyrrelse	3 (0,8)	2 (1,1)
Stivhet i muskel-/skjelettsystemet	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk svekkelse	1 (0,3)	0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdose har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Ved moderate forgiftninger har kolinerg toksisitet blitt rapportert med muskarinerge symptomer som er observert med moderate forgiftninger som miøse, rødme, fordøyelsesbesvær inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

Ved mer alvorlige tilfeller kan nikotinerge effekter utvikles, som for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, krampeanfoll og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har det etter markedsføring vært observert tilfeller av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, hypertensjon, hallusinasjoner og sykdomsfølelse.

Håndtering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemningen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved omfattende overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg nevrotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge nevroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmediert kognitiv svikt ved demens assosiert med Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylkolinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter at hemmingseffekten var maksimal. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken doseavhengig opp til 6 mg to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med rivastigmin, var lik hemmingen av AchE-aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers sykdom

Effekt av rivastigmin er vist ved bruk av tre uavhengige og domenespesifikke metoder, som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Metodene omfattet ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (Progressive Deterioration Scale, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi osv.).

De undersøkte pasientene hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24.

Tabell 4 under viser de samlede resultater for pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26 uker lange multisenterstudier utført med pasienter med mild til moderat grad av Alzheimers sykdom, er disse to studiene utført med fleksible doser. Klinisk relevant forbedring ble i disse undersøkelsene på forhånd definert som minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller en forbedring på minst 10 % av PDS.

I tillegg er post-hoc-definisjon av respons vist i samme tabell. Den sekundære definisjonen av respons krevde minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, ingen forverring av CIBIC-Plus og ingen forverring av PDS. Gjennomsnittlig daglig dose hos responderende pasienter i 6–12 mg gruppen i henhold til denne definisjonen, var 9,3 mg. Det påpekes at skalaene som benyttes til slike målinger varierer, og at direkte sammenligninger av resultater fra ulike legemidler ikke er valide.

Tabell 4

	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
Responsmål	Rivastigmin 6–12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rivastigmin 6–12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: minst 4 poeng forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19

PDS: minst 10 % forbedring	26***	17	30***	18
Minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog med ingen forverring av CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier med demens relatert til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens relatert til Parkinsons sykdom er vist i en 24-ukers multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i dens 24-uker lange, åpne forlengelsesfase. Pasientene som deltok i denne studien, hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24. Effekt er vist ved bruk av to uavhengige skalaer som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder, som vist i tabell 5 under: ADAS-Cog, et mål for kognisjon, og den totale skalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens relatert til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT- + RDO-populasjon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF- populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

² Av praktiske hensyn er gjennomsnittsdata vist, kategorisk analyse er foretatt vha. van Elteren-test ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"; LOCF: "Last Observation Carried Forward"

Selv om en behandlingseffekt ble vist i den totale studiepopulasjonen, antyder resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens relatert til Parkinsons sykdom sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens relatert til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Rivastigmin	ADCS-Cog Placebo
---------------------------------------	----------------------	------------------	----------------------	------------------

	Pasienter med visuelle hallusinasjoner		Pasienter uten visuelle hallusinasjoner	
ITT- + RDO-populasjon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Justert behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pasienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Pasienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT- + RDO-populasjon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Justert behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rivastigmin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Alzheimers demens og ved behandling av pasienter med demens ved idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av rivastigmins interaksjon med målenzymet, er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet i forhold til dosen ved doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 %±13 %. Gitt sammen med mat forsinkes absorpsjonen (t_{maks}) med 90 min., C_{maks} reduseres og AUC øker med ca. 30 %.

Distribusjon

Proteinbinding av rivastigmin er ca. 40 %. Legemidlet passerer lett blod/hjerne-barrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme (plasmahalveringstiden er ca. 1 time), hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til den dekarbamylerte metabolitten. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (<10%).

Basert på *in vitro* studier forventes ingen farmakokinetisk interaksjon med legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom-isoenzym: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymene er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasmaclearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose.

Eliminasjon

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ¹⁴C-rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (>90%) innen 24 timer. Mindre enn 1% av dosen utskilles i feces. Det er ingen akkumulering av rivastigmin eller dekarbamylert metabolitt hos pasienter med Alzheimers sykdom.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at bruk av nikotin øker oral clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n=75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale kapseldoser på opp til 12 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Selv om biotilgjengeligheten av rivastigmin er høyere hos eldre enn hos yngre friske frivillige, ble det ikke vist endringer i biotilgjengelighet hos Alzheimerpasienter i alderen 50–92 år.

Nedsatt leverfunksjon

C_{maks} var ca. 60% høyere og AUC mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

C_{maks} og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i C_{maks} og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering til rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Det ble ikke funnet noen human sikkerhetsmargin i dyreforsøkene pga følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester, unntatt i en test på kromosomavvik i humane perifere lymfocytter ved en dose på 10⁴ ganger den maksimale kliniske eksponeringen. *In vivo*-mikrokjernetest var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke gentoksisk potensial.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier med mus eller rotter ved den maksimalt tolererte dosen, selv om eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var lavere enn ved human eksponering. Etter normalisering til kroppens overflateareal, var eksponering av rivastigmin og dets metabolitter tilnærmet ekvivalent med den maksimale anbefalte humane dosen på 12 mg daglig. Ved sammenligning med maksimal human dose ble imidlertid en 6-dobling av dosen oppnådd hos dyr.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier med drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på at rivastigmin er teratogent. I orale studier med hann- og hunnrotter, ble ingen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne observert hos hverken foreldregenerasjonen eller deres avkom.

I en studie med kaniner ble en mild øye-/slimhinneirritasjon observert, potensielt fra rivastigmin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskall

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Gelatin

Nimvastid 3 mg harde kapsler

Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rød jernoksid (E172)
Gelatin

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rød jernoksid (E172)
Gelatin

Nimvastid 6 mg harde kapsler

Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rød jernoksid (E172)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (PVC/PVDC/Al-folie): 14 (kun for 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eller 112 harde kapsler i en eske.

HDPE-boks: 200 eller 250 harde kapsler i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

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

Nimvastid 3 mg harde kapsler

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

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

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

Nimvastid 6 mg harde kapsler

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. mai 2009

Dato for siste fornyelse: 16. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 5,25 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 10,5 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 15,75 µg sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 21 µg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Tablettene er runde og hvite.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.
Symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens eller demens relatert til Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles i henhold til de

gjeldende retningslinjer. Behandling med rivastigmin bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for inntaket av legemiddel hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Rivastigmin bør tas to ganger daglig sammen med henholdsvis frokost og kveldsmat.

Nimvastid smeltetablett skal plasseres i munnen, hvor den raskt vil oppløses i spyttet slik at den lett kan svelges. Fjerning av intakt smeltetablett fra munnen er vanskelig. Ettersom smeltetabletten er skjør, bør den tas umiddelbart etter åpning av blisteret.

Rivastigmin smeltetablett er bioekvivalent med rivastigmin kapsler, med tilsvarende absorpsjonshastighet og -grad. Den skal administreres med samme dosering og administrasjonshyppighet som rivastigmin kapsler. Rivastigmin smeltetabletter kan brukes som et alternativ til rivastigmin kapsler.

Initialdose

1,5 mg to ganger daglig.

Dosetitrering

Startdose er 1,5 mg to ganger daglig. Etter minimum to ukers behandling kan dosen, dersom den tolereres godt, økes til 3 mg to ganger daglig. Senere økninger til 4,5 mg to ganger daglig og videre til 6 mg to ganger daglig skal også være basert på at den aktuelle dosen tolereres godt, og vurderes etter minimum to ukers behandling på det enkelte dosenivå.

Dersom bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast, magesmerter eller manglende appetitt), vekttap eller forverring av ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor) hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom observeres under behandlingen, kan disse bedres ved at én eller flere doser utelates. Dersom bivirkningene vedvarer, bør den daglige dosen midlertidig reduseres til den tidligere godt tolererte dosen, eller behandlingen kan avbrytes.

Vedlikeholdsdose

Effektiv dose er 3–6 mg to ganger daglig, og for å oppnå maksimal terapeutisk nytteeffekt bør den høyeste tolererte dosen benyttes. Anbefalt maksimal daglig dose er 6 mg to ganger daglig.

Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge det foreligger en terapeutisk nytte for pasienten. Den kliniske effekten av rivastigmin bør derfor revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter som behandles med doser lavere enn 3 mg to ganger daglig. Dersom demenssymptomene ikke er bedret tilfredstillende etter tre måneders vedlikeholdsbehandling, bør behandlingen avbrytes. Seponering bør også vurderes når det ikke lenger er tegn på terapeutisk effekt.

Individuell respons på rivastigmin kan ikke forutsies. En større behandlingseffekt ble imidlertid observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med moderat demens. Tilsvarende ble en større effekt observert hos pasienter med Parkinsons sykdom med visuelle hallusinasjoner (se pkt. 5.1).

Effekt av behandling er ikke undersøkt i placebo-kontrollerte studier utover 6 måneder.

Gjenopptak av behandling

Hvis behandling avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig. Dosetitrering bør deretter utføres som beskrevet ovenfor.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av økt biotilgjengelighet hos disse pasientene bør imidlertid anbefalinger vedrørende titrering i henhold til individuell toleranse følges nøye da pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere doseavhengige bivirkninger. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, men ved nøye monitorering kan Nimvastid smeltetabletter brukes hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Nimvastid i den pediatrike populasjonen for behandling av Alzheimers sykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet rivastigmin, overfor andre karbamatderivativer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av reaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av plaster med rivastigmin som kan tyde på allergisk kontaktdermatitt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger øker vanligvis med høyere doser. Hvis behandlingen avbrytes lengre enn tre dager, bør behandling gjenopptas med 1,5 mg to ganger daglig for å redusere muligheten for bivirkninger (f.eks. brekninger).

Hudreaksjoner på administrasjonsstedet ved bruk av rivastigminplaster kan oppstå og er vanligvis milde til moderate. Disse reaksjonene er ikke en indikasjon på sensibilisering i seg selv. Bruk av rivastigminplaster kan allikevel føre til allergisk kontaktdermatitt.

Allergisk kontaktdermatitt bør mistenkes dersom reaksjoner på administrasjonsstedet sprer seg utover størrelsen til plasteret, dersom det er tegn på en mer intens, lokal reaksjon (f.eks. økt erytem, ødem, papler, blommer) og dersom symptomene ikke blir signifikant bedre i løpet av 48 timer etter at plasteret er fjernet. I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter som utvikler reaksjoner på administrasjonsstedet som kan være allergisk kontaktdermatitt pga. rivastigminplasteret og som fremdeles trenger behandling med rivastigmin kan bytte over til oral behandling etter en negativ allergitest og under tett medisinsk oppfølging. Det er mulig at enkelte pasienter som er sensible for rivastigmin ved eksponering for rivastigminplaster ikke kan ta rivastigmin i noen form.

Etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om pasienter som har opplevd allergisk dermatitt (disseminert) ved rivastigminbehandling uansett administrasjonsform (oral, transdermal). I disse tilfellene skal behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Pasienter og omsorgsytere bør instrueres i samsvar med dette.

Dosetitrering: Bivirkninger (f.eks. hypertensjon og hallusinasjoner hos pasienter med Alzheimers demens og forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt tremor, hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom) er sett kort tid etter en doseøkning. Disse kan bedres ved dosereduksjon. I andre tilfeller har rivastigmin blitt seponert (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger og diaré er doserelaterte, og kan oppstå, særlig ved behandlingsstart og/eller ved doseøkning (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene er mer vanlig hos kvinner. Pasienter med tegn eller symptomer på dehydrering etter lang tids oppkast eller diaré kan håndteres med intravenøse væsker og dosereduksjon eller seponering dersom det blir oppdaget og behandlet øyeblikkelig. Dehydrering kan føre til alvorlige utfall.

Pasienter med Alzheimers sykdom kan gå ned i vekt. Kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin, har vært assosiert med vekttap hos disse pasientene. Pasientens vekt bør følges under behandlingen.

Dersom det oppstår kraftige brekninger i forbindelse med rivastigmin-behandlingen, må nødvendig dosejustering foretas, som anbefalt i pkt. 4.2. Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert

med øsofagusruptur (se pkt. 4.8). Disse tilfellene syntes å oppstå spesielt etter doseøkninger eller ved høye doser av rivastigmin.

Forlengelse av QT intervall på elektrokardiogram kan forekomme hos pasienter behandlet med visse kolinesterasehemmere, inkludert rivastigmin. Rivastigmin kan forårsake bradykardi som utgjør en risikofaktor for forekomst av torsade de pointes, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter som har QTc forlengelse, som har det i familien eller med høyere risiko for å utvikle torsade de pointes; for eksempel de som har ukompensert hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, bradyarytmier, er predisponert for hypokalemi eller hypomagnesemi, eller samtidig bruker legemidler som er kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller torsade de pointes. Klinisk monitorering (EKG) kan også være nødvendig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rivastigmin må brukes med forsiktighet hos pasienter med syk sinus-syndrom eller ledningsforstyrrelser (sinoatriell blokk, atrioventrikulær blokk) (se pkt. 4.8).

Rivastigmin kan forårsake økt magesyresekresjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller duodenalsår eller hos predisponerte pasienter.

Kolinesterasehemmere bør forskrives med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt astma eller andre obstruktive lungesykdommer.

Kolinomimetika kan forårsake eller forverre urinveisobstruksjon og krampeanfoll. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponerte for slike sykdommer.

Bruk av rivastigmin hos pasienter med alvorlig demens ved Alzheimers sykdom eller demens relatert til Parkinsons sykdom, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvikt (f.eks. aldersrelatert kognitiv svikt) er ikke undersøkt, og bruk hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke anbefalt.

Rivastigmin kan, i likhet med andre kolinomimetika, forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Forverring (inkludert bradykinesi, dyskinesi, unormal gange) og en økt forekomst eller intensitet av tremor, har vært observert hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene førte i enkelte tilfeller til seponert rivastigminbehandling (f.eks. seponering på grunn av tremor hos 1,7 % som fikk rivastigmin vs. 0 % som fikk placebo). Det anbefales klinisk monitorering av disse bivirkningene.

Spesielle populasjoner

Pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan få flere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2). Doseringsanbefalinger for titrering i henhold til individuell toleranse må følges nøye.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Nimvastid kan imidlertid brukes i denne pasientgruppen og nøye overvåkning er nødvendig.

Pasienter med kroppsvekt under 50 kg kan få flere bivirkninger og kan ha høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Nimvastid inneholder sorbitol (E420)

Den additive effekten av samtidig administrerte produkter som inneholder sorbitol (eller fruktose) og diettinntak av sorbitol (eller fruktose) bør tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten til andre legemidler for oral bruk administrert samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden rivastigmin er en kolinesterasehemmer, kan det forsterke effekten av muskelrelaxerende preparater av succinylkolin-type under anestesi. Forsiktighet anbefales ved valg av anestetika. Mulig dosejustering eller midlertidig opphold i behandlingen kan vurderes dersom det er nødvendig.

Som følge av dets farmakodynamiske egenskaper og mulige additive effekter, bør ikke rivastigmin gis samtidig med andre kolinomimetika. Rivastigmin kan interferere med aktiviteten til antikolinerge preparater (f.eks. oksybutynin, tolterodin).

Additive effekter som fører til bradykardi (som kan resultere i synkope) har vært rapportert ved samtidig bruk av ulike betablokkere (inkludert atenolol) og rivastigmin. Kardiovaskulære betablokkere forventes å være assosiert med størst risiko, men det har også vært rapporter hos pasienter som brukte andre betablokkere. Derfor bør forsiktighet utvises når rivastigmin kombineres med betablokkere og også andre bradykardi-legemidler (f.eks. klasse III antiarytmika, kalsiumkanalantagonister, digitalisglykosider, pilokarpin).

Siden bradykardi er en risikofaktor for utvikling av torsades de pointes, bør kombinasjon av rivastigmin med legemidler som kan indusere QT forlengelse eller torsades de pointes, slik som antipsykotika f.eks. noen fenotiaziner (klorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin og moksifloksacin administreres med forsiktighet og klinisk overvåking (EKG) kan også være nødvendig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom rivastigmin og digoksin, warfarin, diazepam eller fluoksetin i studier med friske frivillige. Den økningen i protrombintid som forårsakes av warfarin, påvirkes ikke av rivastigmin. Ingen uønskede effekter på hjertets ledningsevne ble observert ved samtidig bruk av digoksin og rivastigmin.

På bakgrunn av rivastigmens metabolisme er det lite sannsynlig at metabolske interaksjoner med andre legemidler vil forekomme, selv om rivastigmin kan hemme den butyrylkolinesterasemedierte metabolismen av andre substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Rivastigmin og/eller metabolitter går over i placenta hos drektige dyr. Det er ikke kjent om dette forekommer hos mennesker. Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Det ble observert en forlenget drektighetsperiode i peri- og postnatale studier hos rotter. Rivastigmin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Rivastigmin utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om rivastigmin utskilles i melk hos mennesker. Kvinner som får rivastigmin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er ikke registrert bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om rivastigmin har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alzheimers sykdom kan gradvis svekke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre kan rivastigmin medføre svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved doseøkning. Som en konsekvens har Rivastigmin liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos pasienter med demens som bruker rivastigmin, bør derfor evnen til å kjøre eller betjene maskiner vurderes regelmessig av den behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale reaksjoner, inkludert kvalme (38 %) og oppkast (23 %), særlig ved dosetitrering. Kvinner var mer utsatt for gastrointestinale bivirkninger og vekttap enn menn i kliniske studier.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene i tabell 1 og tabell 2 er angitt i følge MedDRA organklassesystem og etter frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger, tabell 1, er akkumulert hos pasienter med Alzheimers demens som har fått behandling med rivastigmin.

Tabell 1

Infeksiøse og parasitære sykdommer Svært sjeldne	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige Vanlige Ikke kjent	Anoreksi Nedsatt appetitt Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Mareritt Agitasjon Forvirring Angst Søvnløshet Depresjon Hallusinasjoner Aggresjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Svimmelhet Hodepine Somnolens Tremor Synkope Krampeanfoll Ekstrapyramidale symptomer (inkludert forverring av Parkinsons sykdom)
Hjertesykdommer Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Angina pectoris Hjertearytmier (f.eks. bradykardi, atrio-ventrikulær blokk, atrieflimmer og takykardi) "Sick sinus syndrom"
Karsykdommer Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Kvalme Oppkast Diaré Abdominale smerter og dyspepsi Magesår og duodenalsår Gastrointestinal blødning Pankreatitt Enkelte tilfeller av kraftige brekninger er blitt assosiert med øsofagusruptur (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Ikke kjent	Økte leverenzzymer Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose

Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Utslett Kløe, allergisk dermatitt (disseminert)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Tretthet og asteni Sykdomsfølelse Fall
Undersøkelser Vanlige	Vekttap

Tabell 2 viser bivirkninger rapportert i løpet kliniske studier utført hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom som er behandlet med rivastigmin kapsler.

Tabell 2

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Vanlige	Redusert matlyst Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Ikke kjent	Søvnløshet Angst Rastløshet Visuelle hallusinasjoner Depresjon Aggresjon
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Tremor Svimmelhet Somnolens Hodepine Parkinsons sykdom (forverring) Bradykinesi Dyskinesi Hypokinesi Tannhjulrigiditet Dystoni
Hjertesykdommer Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Bradykardi Atrieflimmer Atrioventrikulær blokk "Sick sinus syndrom"
Karsykdommer Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Kvalme Oppkast Diaré Abdominal smerte og dyspepsi Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Ikke kjent	Hyperhidrose Allergisk dermatitt (disseminert)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fall
Vanlige	Trøtthet og asteni
Vanlige	Forstyrret gangelag
Vanlige	Parkinsonsgange

Tabell 3 viser antall og prosentvis andel pasienter med demens assosiert med Parkinsons sykdom, som fikk forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer i den spesifikke 24 uker lange kliniske studien med rivastigmin.

Tabell 3

Forhåndsdefinerte bivirkninger som kan gjenspeile forverring av parkinsonsymptomer hos pasienter med demens relatert til Parkinsons sykdom	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
Antall undersøkte pasienter	362 (100)	179 (100)
Antall pasienter med forhåndsdefinert(e) bivirkning(er)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Fallulykker	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsons sykdom (forverring)	12 (3,3)	2 (1,1)
Økt spyttsekresjon	5 (1,4)	0
Dyskinesi	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisme	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesi	1 (0,3)	0
Bevegelsesforstyrrelse	1 (0,3)	0
Bradykinesi	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystoni	3 (0,8)	1 (0,6)
Unormal gange	5 (1,4)	0
Muskelstivhet	1 (0,3)	0
Balanseforstyrrelse	3 (0,8)	2 (1,1)
Stivhet i muskel-/skjelettsystemet	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorisk svekkelse	1 (0,3)	0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

De fleste tilfeller av overdose har ikke vært assosiert med kliniske tegn eller symptomer, og nesten alle disse pasientene fortsatte behandlingen med rivastigmin 24 timer etter overdosen.

Ved moderate forgiftninger har kolinerg toksisitet blitt rapportert med muskarinerge symptomer som er observert ved moderate forgiftninger som miøse, rødme, fordøyelsesbesvær inkludert magesmerter, kvalme, oppkast og diaré, bradykardi, bronkospasme og økt bronkial sekret, hyperhidrose, ufrivillig vannlating og/eller avføring, tåreflod, hypotensjon og hypersekresjon av spytt.

Ved mer alvorlige tilfeller kan nikotinerge effekter utvikles, som for eksempel muskelsvakhet, fascikulasjoner, krampeanfallet og respirasjonsstans med mulig dødelig utfall.

I tillegg har det etter markedsføring vært observert tilfeller av svimmelhet, tremor, hodepine, søvnighet, forvirring, hypertensjon, hallusinasjoner og sykdomsfølelse.

Håndtering

Siden rivastigmin har en plasmahalveringstid på ca. 1 time og varigheten av acetylkolinesterasehemmingen er ca. 9 timer, anbefales det at det ved asymptomatiske overdoser ikke gis flere doser de nærmeste 24 timer. Ved overdosering med kraftig kvalme og oppkast bør antiemetika vurderes. Symptomatisk behandling av eventuelle andre bivirkninger bør gis hvis nødvendig.

Ved omfattende overdosering kan atropin brukes. En initial dose på 0,03 mg/kg intravenøs atropinsulfat anbefales. De påfølgende doser bør baseres på klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot anbefales ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA03

Rivastigmin er en acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer av karbamattypen. Det antas at rivastigmin letter kolinerg neurotransmisjon ved å forsinke nedbrytningen av acetylkolin som frigjøres fra funksjonelt intakte kolinerge nevroner. På denne måten kan rivastigmin bedre kolinergmediert kognitiv svikt ved demens assosiert med Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

Rivastigmin reagerer med sine målenzymer ved å danne et kovalent bundet kompleks som midlertidig inaktiverer enzymene. Hos unge, friske menn vil en peroral dose på 3 mg minske aktiviteten av acetylkolinesterase (AChE) i cerebrospinalvæsken med ca. 40 % innen de første 1,5 timer etter inntak. Enzymaktiviteten når utgangsnivået ca. 9 timer etter at hemmingseffekten var maksimal. Hos pasienter med Alzheimers sykdom var hemmingen av AChE i cerebrospinalvæsken doseavhengig opp til 6 mg to ganger daglig. Dette er den høyeste undersøkte dosen. Hemming av butyrylkolinesteraseaktiviteten i cerebrospinalvæsken hos 14 pasienter med Alzheimers sykdom som ble behandlet med rivastigmin, var lik hemmingen av AchE-aktiviteten.

Kliniske studier med Alzheimers sykdom

Effekt av rivastigmin er vist ved bruk av tre uavhengige og domenespesifikke metoder, som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Metodene omfattet ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, et prestasjonsbasert mål for kognisjon), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, en omfattende global vurdering av pasienten utført av den behandlende lege med innspill fra omsorgsperson) og PDS (Progressive Deterioration Scale, omsorgspersonens vurdering av pasientens evne til å utføre daglige aktiviteter som personlig hygiene, spise, kle på seg selv, husarbeid som f.eks å handle, evnen til å orientere seg i forhold til omgivelsene samt involvering i aktiviteter relatert til personlig økonomi osv.).

De undersøkte pasientene hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24.

Tabell 4 under viser de samlede resultater for pasienter med klinisk relevant respons fra to dosestudier. Av i alt tre pivotale 26 uker lange multisenterstudier utført med pasienter med mild til moderat grad av Alzheimers sykdom, er disse to studiene utført med fleksible doser. Klinisk relevant forbedring ble i disse undersøkelsene på forhånd definert som minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, forbedring av CIBIC-Plus eller en forbedring på minst 10 % av PDS.

I tillegg er post-hoc-definisjon av respons vist i samme tabell. Den sekundære definisjonen av respons krevde minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog, ingen forverring av CIBIC-Plus og ingen forverring av PDS. Gjennomsnittlig daglig dose hos responderende pasienter i 6–12 mg gruppen i henhold til denne definisjonen, var 9,3 mg. Det påpekes at skalaene som benyttes til slike målinger varierer, og at direkte sammenligninger av resultater fra ulike legemidler ikke er valide.

Tabell 4

Responsmål	Pasienter med klinisk signifikant respons (%)			
	"Intent to Treat"		"Last Observation Carried Forward"	
	Rivastigmin 6–12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rivastigmin 6–12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: minst 4 poeng forbedring	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: forbedring	29***	18	32***	19
PDS: minst 10 % forbedring	26***	17	30***	18
Minst 4 poeng forbedring av ADAS-Cog med ingen forverring av CIBIC-Plus og PDS	10*	6	12**	6

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

Kliniske studier med demens relatert til Parkinsons sykdom

Effekten av rivastigmin ved demens relatert til Parkinsons sykdom er vist i en 24-ukers multisenter-, dobbelt-blind, placebokontrollert hovedstudie og i dens 24-uker lange, åpne forlengelsesfase. Pasientene som deltok i denne studien, hadde en MMSE-score ("Mini-Mental State Examination") på 10–24. Effekt er vist ved bruk av to uavhengige skalaer som ble vurdert regelmessig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder, som vist i tabell 5 under: ADAS-Cog, et mål for kognisjon, og den totale skalaen ADCS-CGIC ("Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change").

Tabell 5

Demens relatert til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
ITT- + RDO-populasjon	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF- populasjon	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Justert behandlingsforskjell p-verdi versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

² Av praktiske hensyn er gjennomsnittsdata vist, kategorisk analyse er foretatt vha. van Elteren-test
ITT: "Intent-To-Treat"; RDO: "Retrieved Drop Outs"; LOCF: "Last Observation Carried Forward"

Selv om en behandlingseffekt ble vist i den totale studiepopulasjonen, antyder resultatene at det ble observert en større behandlingseffekt hos undergruppen av pasienter med moderat demens relatert til Parkinsons sykdom sammenlignet med placebo. Tilsvarende ble det observert en større behandlingseffekt hos pasientene med visuelle hallusinasjoner (se tabell 6).

Tabell 6

Demens relatert til Parkinsons sykdom	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Rivastigmin	ADCS-Cog Placebo
	Pasienter med visuelle hallusinasjoner		Pasienter uten visuelle hallusinasjoner	
ITT- + RDO-populasjon	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Justert behandlingsforskjell	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-verdi versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pasienter med moderat demens (MMSE 10-17)		Pasienter med mild demens (MMSE 18-24)	
ITT- + RDO-populasjon	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Gjennomsnittlig baselinje ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Gjennomsnittlig endring etter 24 uker ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Justert behandlingsforskjell	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-verdi versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Basert på ANCOVA med behandling og land som faktorer og baselinje ADAS-Cog som en kovariat. En positiv endring indikerer forbedring.

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rivastigmin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av Alzheimers demens og ved behandling av pasienter med demens ved idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Rivastigmin smeltetablett er bioekvivalent med rivastigmin kapsler, med tilsvarende absorpsjonshastighet og -omfang. Rivastigmin smeltetabletter kan brukes som et alternativ til rivastigmin kapsler.

Absorpsjon

Rivastigmin absorberes raskt og fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Som et resultat av rivastigmins interaksjon med målenzymet, er økningen i biotilgjengelighet ca 1,5 ganger større enn forventet i forhold til dosen ved doseøkning. Absolutt biotilgjengelighet etter en 3 mg dose er ca. 36 % ± 13 %. Gitt sammen med mat forsinkes absorpsjonen (t_{maks}) med 90 min., C_{maks} reduseres og AUC øker med ca. 30 %.

Distribusjon

Proteinbinding av rivastigmin er ca. 40 %. Legemidlet passerer lett blod/hjerne-barrieren og har et tilsynelatende distribusjonsvolum i området 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformasjon

Rivastigmin har en rask og uttalt metabolisme (plasmahalveringstiden er ca. 1 time), hovedsakelig via kolinesterasemediert hydrolyse til den dekarbamylerte metabolitten. *In vitro* hemmer denne metabolitten acetylkolinesterase minimalt (<10%).

Basert på *in vitro* studier forventes ingen farmakokinetisk interaksjon med legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom-isoenzymmer: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP2B6. Dyreforsøk viser at de viktigste cytokrom P450-isoenzymene er minimalt involvert i metabolismen av rivastigmin. Total plasma clearance av rivastigmin var ca. 130 l/time etter en 0,2 mg intravenøs dose og den falt til 70 l/time etter en 2,7 mg intravenøs dose.

Eliminasjon

Det finnes ikke uendret rivastigmin i urin; utskilles hovedsakelig som metabolitter via nyrene. Etter inntak av ¹⁴C-rivastigmin var renal eliminasjon rask og nesten fullstendig (>90%) innen 24 timer. Mindre enn 1% av dosen utskilles i feces. Det er ingen akkumulering av rivastigmin eller dekarbamylert metabolitt hos pasienter med Alzheimers sykdom.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at bruk av nikotin øker oral clearance av rivastigmin med 23 % hos pasienter med Alzheimers sykdom (n=75 røykere og 549 ikke-røykere) etter orale kapseldoser på opp til 12 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Selv om biotilgjengeligheten av rivastigmin er høyere hos eldre enn hos yngre friske frivillige, ble det ikke vist endringer i biotilgjengelighet hos Alzheimerpasienter i alderen 50–92 år.

Nedsatt leverfunksjon

C_{maks} var ca. 60% høyere og AUC mer enn dobbelt så høy for rivastigmin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

C_{maks} og AUC for rivastigmin var mer enn dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Det var imidlertid ingen endringer i C_{maks} og AUC hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering til rotter, mus og hunder viste kun effekt forbundet med en unormal høy farmakologisk aktivitet. Det ble ikke observert toksisk effekt på målorganer. Det ble ikke funnet noen human sikkerhetsmargin i dyreforsøkene pga følsomheten av de anvendte dyremodellene.

Rivastigmin var ikke mutagent i et standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester, unntatt i en test på kromosomavvik i humane perifere lymfocytter ved en dose på 10⁴ ganger den maksimale kliniske eksponeringen. *In vivo*-mikrokjernetest var negativ. Hovedmetabolitten NAP226-90 viste heller ikke gentoksisk potensial.

Ingen tegn til karsinogenitet ble funnet i studier med mus eller rotter ved den maksimalt tolererte dosen, selv om eksponering for rivastigmin og dets metabolitter var lavere enn ved human eksponering. Etter normalisering til kroppens overflateareal, var eksponering av rivastigmin og dets metabolitter tilnærmet ekvivalent med den maksimale anbefalte humane dosen på 12 mg daglig. Ved sammenligning med maksimal human dose ble imidlertid en 6-dobling av dosen oppnådd hos dyr.

Rivastigmin krysser placenta og utskilles i melk hos dyr. Orale studier med drektige rotter og kaniner ga ingen indiksjoner på at rivastigmin er teratogent. I orale studier med hann- og hunnrotter, ble ingen bivirkninger av rivastigmin på fertilitet eller reproduksjonsevne observert hos hverken foreldregenerasjonen eller deres avkom.

I en studie med kaniner ble en mild øye-/slimhinneirritasjon observert, potensielt fra rivastigmin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroksypropylcellulose
Spearmintsmak (peppermynteolje, maismaltodekstrin)
Peppermyntesmak (maltodekstrin, arabisk gummi, sorbitol (E420), maismynteolje, L-mentol)
Krysspovidon
Kalsiumsilikat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

14 x 1 (kun for 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eller 112 x 1 tablett i perforerte endoseblisterpakninger med OPA/Al/PVC-foliefilm og avdragbar PET/Al-folie i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

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

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

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

56 x 1 smeltetablett: EU/1/09/525/029
60 x 1 smeltetablett: EU/1/09/525/030
112 x 1 smeltetablett: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

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

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

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

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. mai 2009
Dato for siste fornyelse: 16. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse
til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for insendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJEN

ESKE OG BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.

Blister:

14 harde kapsler

28 harde kapsler

30 harde kapsler

56 harde kapsler

60 harde kapsler

112 harde kapsler

Boks:

200 harde kapsler

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 1,5 mg (kun på eske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

(kun på eske)

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN

NN

(kun på eske)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJEN

ESKE OG BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.

Blister:

28 harde kapsler

30 harde kapsler

56 harde kapsler

60 harde kapsler

112 harde kapsler

Boks:

200 harde kapsler

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 3 mg (kun på eske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

(kun på eske)

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

(kun på eske)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg harde kaplser

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJEN

ESKE OG BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.

Blister:

28 harde kapsler

30 harde kapsler

56 harde kapsler

60 harde kapsler

112 harde kapsler

Boks:

200 harde kapsler

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 4,5 mg (kun på eske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

(kun på eske)

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

(kun på eske)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJEN

ESKE OG BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg harde kapsler

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.

Bliester:

28 harde kapsler

30 harde kapsler

56 harde kapsler

60 harde kapsler

112 harde kapsler

Boks:

200 harde kapsler

250 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Svelges hele. Må ikke knuses eller åpnes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 6 mg (kun på eske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

(kun på eske)

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

(kun på eske)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg harde kapsler

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 1,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol (E420).

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett.

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

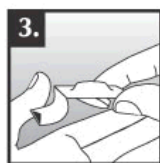
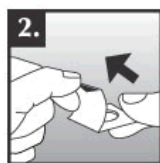
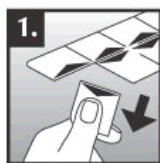
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Hånder ikke tablettene med våte hender ettersom tablettene da kan smuldre opp.

1. Hold på kanten av blisterremsen og fjern en blistercelle fra resten av remsen ved å rive forsiktig langs perforeringen rundt.
2. Dra opp foliekanten og dra folien helt av.
3. Tipp tablettene i hånden din.
4. Legg tablettene på tungen så snart den er fjernet fra emballasjen.



Løs opp tablettene i munnen og svelg den med eller uten vann.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 1,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1. Riv
2. Dra av

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 3 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol (E420).

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett

28 x 1 smeltetablett

30 x 1 smeltetablett

56 x 1 smeltetablett

60 x 1 smeltetablett

112 x 1 smeltetablett

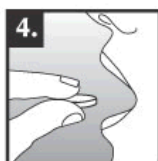
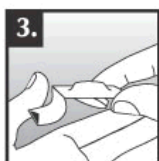
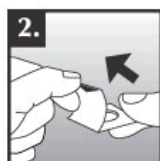
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Håndter ikke tablettene med våte hender ettersom tablettene da kan smuldre opp.

1. Hold på kanten av blisterremsen og fjern en blistercelle fra resten av remsen ved å rive forsiktig langs perforeringen rundt.
2. Dra opp foliekanten og dra folien helt av.
3. Vipp tablettene over i hånden din.
4. Legg tablettene på tungen så snart den er fjernet fra emballasjen.



Løs opp tablettene i munnen og svelg den med eller uten vann.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

3. Riv
4. Dra av

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 4,5 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol (E420).

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett

28 x 1 smeltetablett

30 x 1 smeltetablett

56 x 1 smeltetablett

60 x 1 smeltetablett

112 x 1 smeltetablett

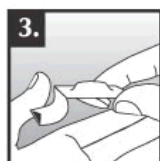
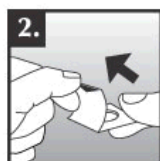
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Håndter ikke tablettene med våte hender ettersom tablettene da kan smuldre opp.

1. Hold på kanten av blisterremsen og fjern en blistercelle fra resten av remsen ved å rive forsiktig langs perforeringen rundt.
2. Dra opp foliekanten og dra folien helt av.
3. Tipp tablettene i hånden din.
4. Legg tablettene på tungen så snart den er fjernet fra emballasjen.



Løs opp tablettene i munnen og svelg den med eller uten vann.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 4,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

5. Riv

6. Dra av

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende 6 mg rivastigmin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol (E420).

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetablett.

28 x 1 smeltetablett

30 x 1 smeltetablett

56 x 1 smeltetablett

60 x 1 smeltetablett

112 x 1 smeltetablett

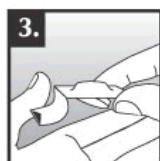
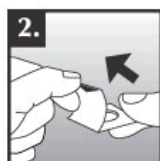
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Håndter ikke tablettene med våte hender ettersom tablettene da kan smuldre opp.

1. Hold på kanten av blisterremsen og fjern en blistercelle fra resten av remsen ved å rive forsiktig langs perforeringen rundt.
2. Dra opp foliekanten og dra folien helt av.
3. Tipp tablett i hånden din.
4. Legg tablett på tungen så snart den er fjernet fra emballasjen.



Løs opp tablett i munnen og svelg den med eller uten vann.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nimvastid 6 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

rivastigmin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

- 7. Riv
- 8. Dra av

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler

Nimvastid 3 mg harde kapsler

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler

Nimvastid 6 mg harde kapsler

rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Nimvastid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nimvastid
3. Hvordan du bruker Nimvastid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nimvastid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nimvastid er, og hva det brukes mot

Virkestoffet i Nimvastid er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere. Hos pasienter med Alzheimers demens eller demens på grunn av Parkinsons sykdom dør visse nerveceller i hjernen. Dette fører til lave nivåer av neurotransmitteren acetylkolin (en substans som tillater nerveceller å kommunisere med hverandre). Rivastigmin jobber med å blokkere enzymene som bryter ned acetylkolin: acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Ved å blokkere disse enzymene øker Nimvastid nivået av acetylkolin i hjernen, og hjelper til med å redusere symptomene på Alzheimers sykdom og demens forbundet med Parkinsons sykdom.

Nimvastid brukes til behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens som er en progressiv hjernesykdom som gradvis rammer hukommelsen, intellektuell evne og oppførsel. Kapslene og smeltetablettene kan også brukes ved behandling av demens hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Nimvastid

Bruk ikke Nimvastid

- dersom du er allergisk overfor rivastigmin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du får en hudreaksjon som sprer seg utover størrelsen på plasteret, hvis det er en mer intens lokal reaksjon (som f.eks. blemmer, økt betennelse i huden, hevelse) eller hvis det ikke blir bedre i løpet av 48 timer etter at du har fjernet depotplaster.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Nimvastid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Nimvastid:

- dersom du har eller har hatt en hjertetilstand som uregelmessig eller langsom hjerterytme, QTc forlengelse, QTc forlengelse i familien, torsade de pointes eller har et lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- dersom du har eller har hatt aktivt magesår.
- dersom du har eller har hatt vannlatingsbesvær.
- dersom du har eller har hatt krampeanfoll.
- dersom du har eller har hatt astma eller alvorlig luftveissykdom
- dersom du har eller har hatt nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har eller har hatt nedsatt leverfunksjon.
- dersom du har skjelvinger.
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).

Dersom noe av dette gjelder for deg, kan det hende at legen din vil følge deg nøye opp mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Nimvastid, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Nimvastid hos barn for behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Nimvastid

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Nimvastid bør ikke gis samtidig med andre legemidler med lignende effekt som Nimvastid. Nimvastid kan reagere med antikolinergika (legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer, behandle Parkinsons sykdom eller forhindre reisesyke).

Nimvastid bør ikke gis samtidig med metoklopramid (et legemiddel brukt til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Å ta disse to legemidlene sammen kan gi problemer som stivhet i armer og bein og skjelving i hendene.

Dersom du må opereres mens du bruker Nimvastid, fortell det til legen din før du får bedøvelsesmidler siden Nimvastid kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Vær oppmerksom dersom Nimvastid tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle høyt blodtrykk, angina og andre hjertelidelser). Å ta disse legemidlene sammen kan gi problemer som nedsatt hjerterefrekvens (bradykardi) som kan føre til besvimelse eller tap av bevissthet.

Vær oppmerksom dersom Nimvastid tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller hjertets elektriske system (QT forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid må fordelene ved bruk av Nimvastid vurderes opp mot mulige effekter på ditt ufødte barn. Nimvastid skal ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Nimvastid.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Nimvastid kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved doseøkning. Dersom du føler deg svimmel eller søvning, bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevende oppgaver.

3. Hvordan du bruker Nimvastid

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Nimvastid du skal ha.

- Behandlingen starter vanligvis med en lav dose.
- Legen din vil gradvis øke dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den høyeste dosen som bør gis er 6,0 mg to ganger daglig.

Legen din vil jevnlig vurdere om legemidlet er effektivt for deg. Legen din vil også følge med på vekten din mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Nimvastid, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Nimvastid.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Ta Nimvastid to ganger daglig, om morgenen og om kvelden, sammen med mat.
- Kapslene skal svelges hele med drikke.
- Kapslene må ikke åpnes eller knuses.

Dersom du tar for mye av Nimvastid

Rådfør deg med legen din hvis du ved et uhell har fått i deg mer Nimvastid enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk behandling. Enkelte personer som ved et uhell har tatt for mye Nimvastid har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsom hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Nimvastid

Hvis du kommer på at du har glemt å ta dosen din med Nimvastid, skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, ettersom kroppen din blir vant til legemidlet.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Nedsatt appetitt
- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Svetting
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerter
- Rastløshet, urolig
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- Nedsatt appetitt
- Mareritt

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Depresjon
- Søvnvansker
- Besvimelser eller fallulykker
- Endringer i leverfunksjon

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- Brystsmerter
- Utslett, kløe
- Krampeanfoll
- Magesår eller sår på tarmen

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon
- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning i tarmen – vises som blod i avføringen eller i forbindelse med brekninger
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Kraftige brekninger som kan medføre skader i spiserøret (øsofagus)
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Aggresjon, følelse av rastløshet
- Uregelmessig hjerterytme

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

Disse pasientene får noen bivirkninger oftere. De får også noen andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Skjelving
- Besvimelse
- Falluhell

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst

- Rastløshet
- Langsom og rask hjerterytme
- Vanskeligheter med å sove
- For mye spytt og dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerte bevegelser
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser og muskelsvakhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser

Andre bivirkninger som er sett med rivastigmin depotplaster og som kan oppstå med kapsler:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber
- Alvorlig forvirring
- Urininkontinens (vansker med å holde igjen urinen tilstrekkelig)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner på applikasjonsstedet, slik som blemmer eller hudinflammasjon
- Kontakt legen din dersom du får noen av disse bivirkningene, da du kan ha behov for medisinsk hjelp.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nimvastid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nimvastid

- Virkestoff er rivastigminhydrogentartrat.
Hver kapsel inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende hhv. 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eller 6 mg rivastigmin.
- Andre innholdsstoffer i Nimvastid 1,5 mg kapsler er mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat i kapselinnholdet, og titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og gelatin i kapselskallet.

- Andre innholdstoffer i Nimvastid 3 mg, 4,5 mg og 6 mg kapsler er mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat i kapselinnholdet, og titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) og gelatin i kapselskallet.

Hvordan Nimvastid ser ut og innholdet i pakningen

Nimvastid 1,5 mg harde kapsler inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver og har gul topp og gul bunn.

Nimvastid 3 mg harde kapsler inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver og har oransje topp og oransje bunn.

Nimvastid 4,5 mg harde kapsler inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver og har rødbrun topp og rødbrun bunn.

Nimvastid 6 mg harde kapsler inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver og har rødbrun topp og oransje bunn.

Blisterbrett (PVC/PVDC/Al-folie): esker på 14 (kun for 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 eller 112 harde kapsler er tilgjengelig.

HDPE-bokser: bokser med 200 eller 250 harde kapsler er tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (1) 355 8490

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

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

Hrvatska

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter

Nimvastid 3 mg smeltetabletter

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter

Nimvastid 6 mg smeltetabletter

rivastigmin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Nimvastid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nimvastid
3. Hvordan du bruker Nimvastid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nimvastid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nimvastid er, og hva det brukes mot

Virkestoffet i Nimvastid er rivastigmin.

Rivastigmin tilhører en gruppe legemidler som kalles kolinesterasehemmere. Hos pasienter med Alzheimers demens eller demens på grunn av Parkinsons sykdom dør visse nerveceller i hjernen. Dette fører til lave nivåer av neurotransmitteren acetylkolin (en substans som tillater nerveceller å kommunisere med hverandre). Rivastigmin jobber med å blokkere enzymene som bryter ned acetylkolin: acetylkolinesterase og butyrylkolinesterase. Ved å blokkere disse enzymene øker Nimvastid nivået av acetylkolin i hjernen, og hjelper til med å redusere symptomene på Alzheimers sykdom og demens forbundet med Parkinsons sykdom.

Nimvastid brukes til behandling av voksne pasienter med mild til moderat Alzheimers demens som er en progressiv hjernesykdom som gradvis rammer hukommelsen, intellektuell evne og oppførsel. Kapslene og smeltetablettene kan også brukes ved behandling av demens hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Nimvastid

Bruk ikke Nimvastid

- dersom du er allergisk overfor rivastigmin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du får en hudreaksjon som sprer seg utover størrelsen på plasteret, hvis det er en mer intens lokal reaksjon (som f.eks. blemmer, økt betennelse i huden, hevelse) eller hvis det ikke blir bedre i løpet av 48 timer etter at du har fjernet depotplaster.

Dersom noe av dette gjelder deg må du informere legen din, og ikke bruk Nimvastid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Nimvastid:

- dersom du har eller har hatt en hjertetilstand som uregelmessig eller langsom hjerterytme, QTc forlengelse, QTc forlengelse i familien, torsade de pointes eller har et lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- dersom du har eller har hatt aktivt magesår.
- dersom du har eller har hatt vannlatingsbesvær.
- dersom du har eller har hatt krampeanfoll.
- dersom du har eller har hatt astma eller alvorlig luftveissykdom
- dersom du har eller har hatt nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har eller har hatt nedsatt leverfunksjon.
- dersom du har skjelvinger.
- dersom du har lav kroppsvekt.
- dersom du har reaksjoner i mage-tarmsystemet som sykdomsfølelse (kvalme), brekninger (oppkast) og diare. Ved vedvarende brekninger og diare kan du bli dehydrert (for stort væsketap).

Dersom noe av dette gjelder for deg, kan det hende at legen din vil følge deg nøye opp mens du bruker dette legemidlet.

Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Nimvastid, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Nimvastid hos barn for behandling av Alzheimers sykdom.

Andre legemidler og Nimvastid

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker , nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Nimvastid bør ikke gis samtidig med andre legemidler med lignende effekt som Nimvastid. Nimvastid kan reagere med antikolinergika (legemidler som brukes til å lindre magekramper eller –spasmer, behandle Parkinsons sykdom eller forhindre reisesyke).

Nimvastid bør ikke gis samtidig med metoklopramid (et legemiddel brukt til å lindre eller forhindre kvalme og oppkast). Å ta disse to legemidlene sammen kan gi problemer som stivhet i armer og bein og skjelving i hendene.

Dersom du må opereres mens du bruker Nimvastid, fortell det til legen din før du får bedøvelsesmidler siden Nimvastid kan forsterke effekten av visse muskelavslappende legemidler som gis under bedøvelse.

Vær oppmerksom dersom Nimvastid tas sammen med betablokkere (legemidler som atenolol som brukes til å behandle høyt blodtrykk, angina og andre hjertelidelser). Å ta disse legemidlene sammen kan gi problemer som nedsatt hjerterefreknvens (bradykardi) som kan føre til besvimelse eller tap av bevissthet.

Vær oppmerksom dersom Nimvastid tas sammen med andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen eller hjertets elektriske system (QT forlengelse).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid må fordelene ved bruk av Nimvastid vurderes opp mot mulige effekter på ditt ufødte barn. Nimvastid skal ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig.

Du bør ikke amme under behandling med Nimvastid.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om sykdommen din tillater at du trygt kan kjøre bil eller bruke maskiner. Nimvastid kan gi svimmelhet og søvnighet, særlig ved behandlingsstart eller ved doseøkning. Dersom du føler deg svimmel eller søvnig bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre oppmerksomhetskrevende oppgaver.

Nimvastid inneholder sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg smeltetabletter: Dette legemidlet inneholder 0,00525 mg sorbitol i hver 1,5 mg smeltetablett.

Nimvastid 3 mg smeltetabletter: Dette legemidlet inneholder 0,0105 mg sorbitol i hver 3 mg smeltetablett.

Nimvastid 4,5 mg smeltetabletter: Dette legemidlet inneholder 0,01575 mg sorbitol i hver 4,5 mg smeltetablett.

Nimvastid 6 mg smeltetabletter: Dette legemidlet inneholder 0,021 mg sorbitol i hver 6 mg smeltetablett.

3. Hvordan du bruker Nimvastid

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan starte behandlingen

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Nimvastid du skal ha.

- Behandlingen starter vanligvis med en lav dose.
- Legen din vil gradvis øke dosen avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Den høyeste dosen som bør gis er 6,0 mg to ganger daglig.

Legen din vil jevnlig vurdere om legemidlet er effektivt for deg. Legen din vil også følge med på vekten din mens du bruker dette legemidlet.

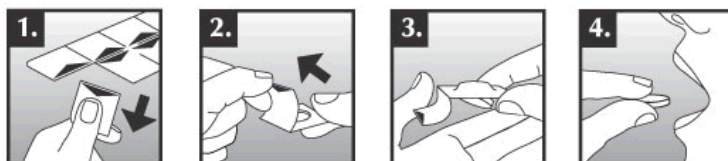
Dersom det har gått mer enn 3 dager siden sist du tok Nimvastid, skal du ikke ta neste dose før du har snakket med legen din.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Fortell omsorgspersonen din at du bruker Nimvastid.
- For å få nytte av legemidlet, må du ta det hver dag.
- Nimvastid bør tas to ganger daglig sammen med mat, én gang til frokosten og én gang til kveldsmåltidet. Du må ikke ha mat i munnen når du tar smeltetabletten.

Nimvastid smeltetabletter er skjøre. De skal ikke trykkes ut gjennom blisterfolien ettersom dette vil ødelegge tabletten. Håndter ikke tablettene med våte hender ettersom tablettene da kan smuldre opp. Ta én tablett fra pakningen på følgende måte:

1. Hold på kanten av blisterremsen og fjern en blistercelle fra resten av remsen ved å rive forsiktig langs perforeringen rundt.
2. Dra opp foliekanten og dra folien helt av.
3. Vipp tabletten over i hånden din.
4. Legg tabletten på tungen så snart den er fjernet fra emballasjen.



I løpet av få minutter begynner den å løse seg opp i munnen og kan deretter svelges uten vann. Munnen bør være tom før tabletten plasseres på tungen.

Dersom du tar for mye av Nimvastid

Rådfør deg med legen din hvis du ved et uhell har fått i deg mer Nimvastid enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk behandling. Enkelte personer som ved et uhell har tatt for mye Nimvastid har opplevd kvalme, brekninger, diaré, høyt blodtrykk og hallusinasjoner. Langsom hjerterytme og besvimelse kan også forekomme.

Dersom du har glemt å ta Nimvastid

Hvis du kommer på at du har glemt å ta dosen din med Nimvastid, skal du vente og ta den neste dosen til vanlig tid. Du ska ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger er vanligst i forbindelse med behandlingsstart eller når dosen økes. Bivirkningene vil vanligvis forsvinne gradvis, ettersom kroppen din blir vant til legemidlet.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Nedsatt appetitt
- Mageproblemer slik som kvalme eller brekninger, diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Svetting
- Hodepine
- Halsbrann
- Vekttap
- Magesmerte
- Rastløshet, urolig
- Følelse av trøtthet eller svakhet
- Generell følelse av uvelhet
- Skjelving eller følelse av forvirring
- Nedsatt appetitt
- Mareritt

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Depresjon
- Søvnvansker
- Besvimelser eller fallulykker
- Endringer i leverfunksjon

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- Brystsmerter
- Utslett, kløe
- Krampeanfoll
- Magesår eller sår på tarmen

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Høyt blodtrykk
- Urinveisinfeksjon

- Se ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- Problemer med hjerterytmen slik som rask eller langsom hjerterytme
- Blødning i tarmen – vises som blod i avføringen eller i forbindelse med brekninger
- Betennelse i bukspyttkjertelen – symptomer inkluderer kraftige smerter øverst i magen, ofte med sykdomsfølelse (kvalme) eller brekninger (oppkast)
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Kraftige brekninger som kan medføre skader i spiserøret (øsofagus)
- Dehydrering (for stort væsketap)
- Leverforstyrrelser (gul hud, gulfarging av det hvite i øyet, unormal mørk urin eller uforklarlig kvalme, brekninger, tretthet og nedsatt appetitt)
- Aggresjon, følelse av rastløshet
- Uregelmessig hjerterytme

Pasienter med demens og Parkinsons sykdom

Disse pasientene får noen bivirkninger oftere. De får også noen andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Skjelving
- Besvimelse
- Falluhell

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst
- Rastløshet
- Langsom og rask hjerterytme
- Vanskeligheter med å sove
- For mye spytt og dehydrering
- Unormalt langsomme eller ukontrollerte bevegelser
- Symptomene på Parkinsons sykdom blir verre eller utvikling av lignende symptomer – slik som muskelstivhet, vanskeligheter med å utføre bevegelser og muskelsvakhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Uregelmessig hjerterytme og dårlig kontroll på bevegelser

Andre bivirkninger som er sett med rivastigmin depotplaster og som kan oppstå med smeltetabletter:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber
- Alvorlig forvirring
- Urininkontinens (vansker med å holde igjen urinen tilstrekkelig)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hyperaktivitet (høyt aktivitetsnivå, rastløshet)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Allergiske reaksjoner på applikasjonsstedet, slik som blemmer eller hudinflamasjon
- Kontakt legen din dersom du får noen av disse bivirkningene, da du kan ha behov for medisinsk hjelp.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nimvastid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nimvastid

- Virkestoff er rivastigminhydrogentartrat.
- Hver smeltetablett inneholder rivastigminhydrogentartrat tilsvarende hhv. 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg eller 6 mg rivastigmin..
- Andre innholdsstoffer er mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, spearmintsmak (peppermynteolje, maismaltodekstrin), peppermyntesmak (maltodekstrin, arabisk gummi, sorbitol (E420), maismynteolje, L-mentol), krysspovidon, kalsiumsilikat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 «Nimvastid inneholder sorbitol (E420)».

Hvordan Nimvastid ser ut og innholdet i pakningen

Smeltetabletter er runde og hvite tabletter

14 x 1 (kun for 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eller 112 x 1 tablett i perforerte endoseblisterpakninger med OPA/Al/PVC-foliefilm og avdragbar PET/Al-folie er tilgjengelig. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (1) 355 8490

Danmark

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.