Tento dokument představuje schválené informace o přípravku Nimvastid, přičemž jsou sledovány změny, ke kterým došlo od předchozího postupu a které mají vliv na informace o přípravku (EMA/VR/0000253876).

Další informace naleznete na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nimvastid>

**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 1,5 mg rivastigminu.

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 3 mg rivastigminu.

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 4,5 mg rivastigminu.

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 6 mg rivastigminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Tvrdá tobolka

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky

Bílý až skoro bílý prášek v tobolce se žlutým víčkem a žlutým tělem.

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

Bílý až skoro bílý prášek v tobolce s oranžovým víčkem a oranžovým tělem.

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

Bílý až skoro bílý prášek v tobolce s hnědavě-červeným víčkem a hnědavě-červeným tělem.

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

Bílý až skoro bílý prášek v tobolce s hnědavě-červeným víčkem a oranžovým tělem.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatel(ka), který/á bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Dávkování

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem. Tobolky se polykají celé.

Úvodní dávka:

1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky:

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) snížení tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

Udržovací dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby:

Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny, ale Nimvastid tobolky mohou být u této populace pacientů používány za předpokladu provádění pečlivého monitorování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Nimvastid při léčbě Alzheimerovy demence u pediatrické populace není relevantní.

**4.3 Kontraindikace**

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

U rivastigminu ve formě náplastí se můžou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplastí může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergickou kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. zvýšený erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti a pečovatelé by měli být v souladu s tímto poučením.

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba rivastagminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

U pacientů léčených některými inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu se může na elektrokardiogramu objevit prodloužení QT intervalu. Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s již existujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze nebo s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmii, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii, nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes. Může být také nutné klinické sledování (EKG) (viz bod 4.5 a 4.8).

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7% u skupiny s rivastigminem vs. 0% s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny

Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Nimvastid je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným aditivním účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Aditivní účinky vedoucí k bradykardii (což může vést k synkopám) byly hlášeny při kombinovaném použití různých betablokátorů (včetně atenololu) s rivastigminem. U kardiovaskulárních betablokátorů se očekává, že budou spojeny s největším rizikem, ale dle dosavadních obdržených zpráv byly hlášeny i u pacientů užívajících jiné betablokátory. Proto je nutná opatrnost, pokud se rivastigmin podává v kombinaci s betablokátory, a také dalšími bradykardizujícími látkami (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, glykosid digitalis, pilokarpin).

Vzhledem k tomu že bradykardie představuje rizikový faktor pro vznik torsades de pointes, kombinace rivastigminu s léčivými přípravky indukujícími prodloužení QT intervalu nebo torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, tedy některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin a moxifloxacin, je třeba podávat s opatrností a může být také nutné klinické sledování včetně (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

U zvířat rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda k tomu dochází i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky (adverse reactions - ADR) jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38%) a zvracení (23%), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 1 a tabulce 2 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených rivastigminem.

**Tabulka 1**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infekce a infestace**  Velmi vzácné | Infekce močových cest |
| **Poruchy metabolismu a výživy**  Velmi časté  Časté  Není známo | Anorexie  Snížená chuť k jídlu  Dehydratace |
| **Psychiatrické poruchy**  Časté  Časté  Časté  Časté  Méně časté  Méně časté  Velmi vzácné  Není známo | Noční můry  Neklid  Zmatenost  Úzkost  Nespavost  Deprese  Halucinace  Agresivita, neklid |
| **Poruchy nervového systému**  Velmi časté  Časté  Časté  Časté  Méně časté  Vzácné  Velmi vzácné  Není známo | Závratě  Bolest hlavy  Ospalost  Třes  Synkopa  Epileptické záchvaty  Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)  Pleurototonus (Pisa syndrom) |
| **Srdeční poruchy**  Vzácné  Velmi vzácné  Není známo | Angina pectoris  Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární  blokáda, fibrilace síní a tachykardie)  Sick sinus syndrom |
| **Cévní poruchy**  Velmi vzácné | Hypertenze |
| **Gastrointestinální poruchy**  Velmi časté  Velmi časté  Velmi časté  Časté  Vzácné  Velmi vzácné  Velmi vzácné  Není známo | Nauzea  Zvracení  Průjem  Bolest břicha a dyspepsie  Žaludeční a duodenální vředy  Gastrointestinální krvácení  Pankreatitida  Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4) |
| **Poruchy jater a žlučových cest**  Méně časté  Není známo | Zvýšení jaterních testů  Hepatitida |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně**  Časté  Vzácné  Není známo | Hyperhydróza  Vyrážka  Svědění, alergická dermatitida (diseminovaná) |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**  Časté  Časté  Méně časté | Únava a astenie  Malátnost  Pády |
| **Vyšetření**  Časté | Snížení tělesné hmotnosti |

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rivastigminem ve formě tvrdých tobolek.

**Tabulka 2**

|  |  |
| --- | --- |
| **Poruchy metabolismu a výživy**  Časté  Časté | Snížená chuť k jídlu  Dehydratace |
| **Psychiatrické poruchy**  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Není známo | Nespavost  Úzkost  Neklid  Halucinace, vizuální  Deprese  Agresivita |
| **Poruchy nervového systému**  Velmi časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Méně časté  Není známo | Třes  Závratě  Ospalost  Bolest hlavy  Parkinsonova choroba (zhoršení)  Bradykineze  Dyskineze  Hypokineze  Rigidita ozubeného kola  Dystonie  Pleurototonus (Pisa syndrom) |
| **Srdeční poruchy**  Časté  Méně časté  Méně časté  Není známo | Bradykardie  Fibrilace síní  Atrioventrikulární blokáda  Sick sinus syndrom |
| **Cévní poruchy**  Časté  Méně časté | Hypertenze  Hypotenze |
| **Gastrointestinální poruchy**  Velmi časté  Velmi časté  Časté  Časté  Časté | Nauzea  Zvracení  Průjem  Bolest břicha a dyspepsie  Zvýšené vylučování slin |
| **Poruchy jater a žlučových cest**  Není známo | Hepatitida |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně**  Časté  Není známo | Hyperhydróza  Alergická dermatitida (diseminovaná) |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**  Velmi časté  Časté  Časté  Časté | Pády  Únava a astenie  Poruchy chůze  Parkinsonská chůze |

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24 týdenní klinické studie s rivastigminem, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

**Tabulka 3**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou** | **Rivastigmin  n (%)** | **Placebo** **n (%)** |
| Celkový počet pacientů ve studii Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ | 362 (100) 99 (27,3) | 179 (100) 28 (15,6) |
| Třes  Pád  Parkinsonova choroba (zhoršení)  Zvýšené vylučování slin  Dyskineze  Parkinsonismus  Hypokineze  Porucha hybnosti  Bradykineze  Dystonie  Abnormální chůze  Svalová rigidita  Porucha rovnováhy  Muskuloskeletální ztuhlost  Ztuhlost  Motorická dysfunkce | 37 (10,2)  21 (5,8)  12 (3,3)  5 (1,4)  5 (1,4)  8 (2,2)  1 (0,3)  1 (0,3)  9 (2,5)  3 (0,8)  5 (1,4)  1 (0,3)  3 (0,8)  3 (0,8)  1 (0,3)  1 (0,3) | 7 (3,9)  11 (6,1)  2 (1,1)  0  1 (0,6)  1 (0,6)  0  0  3 (1,7)  1 (0,6)  0  0  2 (1,1)  0  0  0 |

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

**4.9 Předávkování**

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mióza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolní močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenze, halucinací a malátnosti.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobený deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AchE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40%. Aktivita enzymu se navrací k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (Clinician’s Interview Based Impression of Change-Plus, celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (Progressive Deterioration Scale, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10% zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

**Tabulka 4**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)** | | | | |
|  | **Úmysl léčit (intent to treat)** | | **Započítané poslední pozorování** | | |
| **Měřítko odpovědi** | **Rivastigmin** **6‑12 mg**  **n=473** | **Placebo**  **n=472** | | **Rivastigmin**  **6‑12 mg**  **n=379** | **Placebo**  **n=444** |
| ADAS-Cog: zlepšení  nejméně o 4 body | 21\*\*\* | 12 | | 25\*\*\* | 12 |
| CIBIC-Plus: zlepšení | 29\*\*\* | 18 | | 32\*\*\* | 19 |
| PDS: zlepšení nejméně o 10% | 26\*\*\* | 17 | | 30\*\*\* | 18 |
| Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS | 10\* | 6 | | 12\*\* | 6 |

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24 týdenní multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24 týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Tabulka 5**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Demence spojená s**  **Parkinsonovou chorobou** | **ADAS-Cog**  **Rivastigmin** | **ADAS-Cog**  **Placebo** | **ADCS-CGIC**  **Rivastigmin** | **ADCS-CGIC**  **Placebo** | |
| **ITT + RDO populace**  Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo    **ITT - lOCF populace**    Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo | (n=329)  23,8 ± 10,2  **2,1 ± 8,2** | (n=161)  24,3 ± 10,5  -0,7 ± 7,5 | (n=329)  n/a  **3,8 ± 1,4** | (n=165)  n/a  4,3 ± 1,5 | |
| 2,881  <0,0011 | | n/a  0,0072 | | |
| (n=287)    24,0 ± 10,3  **2,5 ± 8,4** | (n=154)    24,5 ± 10,6  -0,8 ± 7,5 | (n=289)    n/a  **3,7 ± 1,4** | | (n=158)    n/a  4,3 ± 1,5 |
| 3,541  <0,0011 | | n/a  <0,0012 | | |

1Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

2Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); lOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

**Tabulka 6**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Demence spojená s Parkinsonovou chorobou** | **ADAS-Cog**  **Rivastigmin** | **ADAS-Cog**  **Placebo** | **ADAS-Cog**  **Rivastigmin** | **ADAS-Cog**  **Placebo** |
|  | **Pacienti s vizuálními halucinacemi** | | **Pacienti bez vizuálních halucinací** | |
| **ITT + RDO populace**  Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo | (n=107)    25,4 ± 9,9  **1,0 ± 9,2** | (n=60)    27,4 ± 10,4  -2,1 ± 8,3 | (n=220)    23,1 ± 10,4  **2,6 ± 7,6** | (n=101)    22,5 ± 10,1  0,1 ± 6,9 |
| 4,271  0,0021 | | 2,091  0,0151 | |
|  | **Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)** | | **Pacienti s mírnou demencí**  **(MMSE 18-24)** | |
| **ITT + RDO populace**    Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo | (n=87)    32,6 ± 10,4  **2,6 ± 9,4** | (n=44)    33,7 ± 10,3  -1,8 ± 7,2 | (n=237)    20,6 ± 7,9  **1,9 ± 7,7** | (n=115)    20,7 ± 7,9  -0,2 ± 7,5 |
| 4,731  0,0021 | | 2,141  0,0101 | |

1 Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rivastigminem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence a v léčbě demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36%±13%. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (tmax) o 90 minut a snižuje Cmax a zvyšuje AUC přibližně o 30%.

Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40%. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%).

Na základě studie *in vitro* se neočekává žádná farmakokinetická interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány těmito izoenzymy cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, nebo CYP2B6. Na základě důkazů studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochrómu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání 14C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90%) během 24 hodin. Méně než 1% podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že užívání nikotinu zvyšuje perorální clearance rivastigminu o 23 % u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n = 75 kuřáků a 549 nekuřáků) po dávkách rivastigminu v perorálních tobolkách až do 12 mg/den.

Speciální populace

Starší lidé

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Porucha funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater Cmax rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin

Cmax a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však nedošlo ke změnám Cmax a AUC rivastigminu.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutagenně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 104krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace, nebo u potomstva.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza

Hypromelosa

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Obal tobolky

*Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky*

Oxid titaničitý (E 171),

Žlutý oxid železitý (E 172),

Želatina

*Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky*

Oxid titaničitý (E 171),

Žlutý oxid železitý (E 172),

Červený oxid železitý (E 172),

Želatina

*Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky*

Oxid titaničitý (E 171),

Žlutý oxid železitý (E 172),

Červený oxid železitý (E 172),

Želatina

*Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky*

Oxid titaničitý (E 171),

Žlutý oxid železitý (E 172),

Červený oxid železitý (E 172),

Želatina

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (PVC/PVDC/Al-fólie): 14 (pouze pro 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 nebo 112 tvrdých tobolek v krabičce.

HDPE lahvička: 200 nebo 250 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky

14 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/001

28 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/002

30 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/003

56 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/004

60 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/005

120 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/006

200 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/047

250 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

28 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/008

30 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/009

56 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/010

60 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/011

120 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/012

200 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/048

250 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

28 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/014

30 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/015

56 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/016

60 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/017

120 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/018

200 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/049

250 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/019

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

28 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/020

30 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/021

56 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/022

60 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/023

120 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/024

200 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/050

250 tvrdé tobolky: EU/1/09/525/025

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. květen 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. ledna 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 1,5 mg rivastigminu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 5,25 μg sorbitolu (E420).

Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 3 mg rivastigminu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 10,5 μg sorbitolu (E420).

Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 4,5 mg rivastigminu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 15,75 μg sorbitolu (E420).

Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 6 mg rivastigminu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 21 μg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta dispergovatelná v ústech

Tablety jsou kulaté a bílé.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Symptomatická léčba mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

Symptomatická léčba mírné až středně závažné demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence nebo demence spojené s Parkinsonovou nemocí. Diagnóza by měla být provedena podle současně platných směrnic. Léčba rivastigminem by měla být zahájena pouze v případě, pokud je k dispozici pečovatel(ka), který/á bude pravidelně sledovat, zda pacient léčivý přípravek užívá.

Dávkování

Rivastigmin by měl být podáván dvakrát denně s ranním a večerním jídlem.

Nimvastid tablety dispergovatelné v ústech by měly být vloženy do úst, kde se velmi rychle rozpouští ve slinách, takže mohou být snadno polknuty. Vyjmutí neporušené tablety z úst je obtížné. Tableta dispergovatelná v ústech by měla být užita okamžitě po otevření blistru, protože je křehká.

Rivastigmin tablety dispergovatelné v ústech jsou ekvivalentní tobolkám obsahujícím rivastigmin, s podobným stupněm a rozsahem absorpce. Tablety obsahují stejnou dávku a četnost podávání je stejná jako u tobolek s obsahem rivastigminu. Rivastigmin tablety dispergovatelné v ústech mohou být užity jako alternativa k tobolkám s obsahem rivastigminu.

Úvodní dávka:

1,5 mg dvakrát denně.

Titrace dávky:

Počáteční dávka je 1,5 mg dvakrát denně. Pokud je tato dávka dobře tolerována nejméně po dobu dvou týdnů léčby, může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Následná zvýšení na 4,5 mg a poté na 6 mg dvakrát denně by měla být také založena na dobré toleranci současně užívané dávky a mohou být zvažována až minimálně po dvou týdnech léčby na této dávkovací hladině.

Pokud se v průběhu léčby objeví nežádoucí účinky (např. nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ztráta chuti k jídlu) snížení tělesné hmotnosti nebo zhoršení extrapyramidových příznaků (např. třes) u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou, tyto mohou ustoupit po vynechání jedné nebo více dávek. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají, měla by být denní dávka dočasně snížena na předchozí dobře tolerovanou dávku nebo by měla být léčba přerušena.

Udržovací dávka:

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denně; pro dosažení maximální terapeutické odpovědi by měla být u pacientů udržována nejvyšší dobře tolerovaná dávka. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg dvakrát denně.

Udržovací léčba může pokračovat, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Klinický přínos rivastigminu by měl být proto pravidelně přehodnocován zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni dávkami nižšími než 3 mg dvakrát denně. Léčba by měla být přerušena, pokud po 3 měsících léčby udržovací dávkou není příznivě upraven pokles příznaků demence. Pokud již dále není přítomen terapeutický účinek, mělo by také být zváženo ukončení léčby.

Individuální odpověď na rivastigmin není možno předvídat. Nicméně výraznější účinek léčby byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou s příznaky středně závažné demence. Podobně větší účinek byl pozorován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli vizuálními halucinacemi (viz bod 5.1).

Terapeutický účinek nebyl ve studiích kontrolovaných placebem sledován déle než 6 měsíců.

Znovuzahájení léčby:

Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně. Titrace dávky by měla být provedena stejným způsobem, jaký je popsán výše.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná. Vzhledem ke zvýšené expozici u této populace by však u těchto pacientů měla být přísně dodržována individuální úprava dávkování s titrací dávky v závislosti na individuální toleranci, neboť pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít v závislosti na dávce větší výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny, ale Nimvastid tablety dispergovatelné v ústech mohou být u této populace pacientů používány za předpokladu provádění pečlivého monitorování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Nimvastid při léčbě Alzheimerovy demence u pediatrické populace není relevantní.

**4.3 Kontraindikace**

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku rivastigmin, jiné deriváty karbamátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí reakce v místě aplikace rivastigminu transdermálních náplastí připomínající alergickou kontaktní dermatitidu (viz bod 4.4).

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků se obecně zvyšují při vyšších dávkách. Pokud je léčba přerušena na více než tři dny, měla by být znovu zahájena dávkou 1,5 mg dvakrát denně, aby byla snížena možnost výskytu nežádoucích reakcí (např. zvracení).

U rivastigminu ve formě náplastí se můžou objevit reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity. Tyto reakce nejsou samy o sobě známkou senzibilizace. Nicméně podávání rivastigminu ve formě náplastí může vést k alergické kontaktní dermatitidě.

Za alergickou kontaktní dermatitidu by měla být považována reakce v místě aplikace, která je rozšířená za hranici náplasti pokud je zřejmá intenzivnější místní reakce (např. zvýšený erytém, edém, papuly, puchýřky) a pokud se příznaky výrazně nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti. V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti, u kterých se objeví reakce v místě aplikace připomínající alergickou kontaktní dermatitidu po podání rivastigminu ve formě náplastí a kteří stále vyžadují léčbu rivastigminem, by měli být převedeni na perorální léčbu rivastigminem pouze po negativním alergickém testování a pod přísným lékařským dohledem. Je možné, že někteří pacienti citliví na rivastigmin ve formě náplastí nemusí být schopni užívat rivastigmin v jakékoliv formě.

Vzácně byly z postmarketingových sledování hlášeny případy pacientů, u kterých došlo k alergické dermatitidě (diseminované) po podání rivastigminu bez ohledu na způsob podání (perorální, transdermální). V těchto případech by měla být léčba přerušena (viz bod 4.3).

Pacienti a pečovatelé by měli být v souladu s tímto poučením.

Titrace dávky: Krátce po zvýšení dávky byly pozorovány nežádoucí účinky (např. hypertenze a halucinace u pacientů s Alzheimerovou demencí a zhoršení extrapyramidových symptomů, zejména třes, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou). Tyto nežádoucí účinky mohou reagovat na snížení dávky. V ostatních případech byla léčba rivastagminem zastavena (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení a průjem, souvisí s dávkováním a mohou se vyskytnout zvláště při zahájení léčby a/nebo při zvýšení dávky (viz bod 4.8). Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u žen. Projevy dehydratace u pacientů v důsledku dlouhodobého zvracení nebo průjmu mohou být zvládnuty intravenózním podáním tekutin a snížením dávky nebo přerušením léčby, pokud jsou rozpoznány a léčeny včas. Dehydratace může mít závažné důsledky.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou může dojít ke snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti u těchto pacientů souvisí s léčbou inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu. Během léčby by měla být sledována tělesná hmotnost pacienta.

V případě silného zvracení spojeného s léčbou rivastigminem se musí vhodně upravit dávkování, jak je doporučeno v bodu 4.2. Některé případy silného zvracení byly spojeny s rupturou jícnu (viz bod 4.8). Takové případy se vyskytly zejména po zvýšení dávky nebo při podávání vysokých dávek rivastigminu.

U pacientů léčených některými inhibitory cholinesterázy včetně rivastigminu se může na elektrokardiogramu objevit prodloužení QT intervalu. Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s již existujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze nebo s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmii, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii, nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes. Může být také nutné klinické sledování (EKG) (viz bod 4.5 a 4.8).

Při užívání rivastigminu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se syndromem nemocného sinu nebo s jinými poruchami srdečního převodu (sinoatriální blok, atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.8).

Rivastigmin může vyvolat zvýšení sekrece žaludeční kyseliny. Léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem nebo pacientů s predispozicí k těmto stavům by měla být věnována pozornost.

Inhibitory cholinesterázy by měly být předepisovány s opatrností u pacientů s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci.

Cholinomimetika mohou indukovat nebo vyvolat recidivu obstrukce močových cest a epileptické záchvaty. Při léčbě pacientů, kteří jsou predisponováni k těmto nemocem, se doporučuje opatrnost.

Použití rivastigminu u pacientů s vážnou demencí Alzheimerovy choroby nebo demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení rozpoznávacích funkcí, vyvolané věkem) nebylo sledováno a proto se použití u této populace pacientů nedoporučuje.

Podobně jako jiná cholinomimetika může rivastigmin vyvolat recidivu nebo indukovat extrapyramidové příznaky. Zhoršení (včetně bradykineze, dyskineze, abnormální chůze) a zvýšený výskyt nebo intenzita tremoru byly pozorovány u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8). Tyto příhody vedly v některých případech k přerušení podávání rivastigminu (např. přerušení léčby z důvodu tremoru 1,7% u skupiny s rivastigminem vs. 0% s placebem). Kvůli těmto nežádoucím účinkům se doporučuje klinické sledování.

Zvláštní skupiny

Pacienti s klinicky signifikantní poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít větší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2). Dávkování s titrací musí být pečlivě sledováno v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly klinické studie provedeny. Podávání přípravku Nimvastid je i u této populace pacientů možné, pečlivé sledování je nezbytné.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mohou mít více nežádoucích účinků a je u nich pravděpodobnější přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

Přípravek Nimvastid obsahuje sorbitol (E420)

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jako inhibitor cholinesterázy může rivastigmin během anestezie zvýšit účinky myorelaxancií sukcinylcholinového typu. Je doporučena obezřetnost při výběru anestetik. V případě potřeby může být zvážena úprava dávkování nebo dočasné pozastavení léčby.

Vzhledem ke svým farmakodynamickým účinkům a možným aditivním účinkům by rivastigmin neměl být podáván současně s jinými cholinomimetickými látkami. Rivastigmin může také ovlivňovat účinky anticholinergních léčivých přípravků (např. oxybutynin, tolterodin).

Aditivní účinky vedoucí k bradykardii (což může vést k synkopám) byly hlášeny při kombinovaném použití různých betablokátorů (včetně atenololu) s rivastigminem. U kardiovaskulárních betablokátorů se očekává, že budou spojeny s největším rizikem, ale dle dosavadních obdržených zpráv byly hlášeny i u pacientů užívajících jiné betablokátory. Proto je nutná opatrnost, pokud se rivastigmin podává v kombinaci s betablokátory, a také dalšími bradykardizujícími látkami (např. antiarytmika třídy III, antagonisté kalciových kanálů, glykosid digitalis, pilokarpin).

Vzhledem k tomu že bradykardie představuje rizikový faktor pro vznik torsades de pointes, kombinace rivastigminu s léčivými přípravky indukujícími prodloužení QT intervalu nebo torsades de pointes, jako jsou antipsychotika, tedy některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, methadon, pentamidin a moxifloxacin, je třeba podávat s opatrností a může být také nutné klinické sledování včetně (EKG).

Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi rivastigminem a digoxinem, warfarinem, diazepamem nebo fluoxetinem. Prodloužení protrombinového času, vyvolané warfarinem, není podáním rivastigminu ovlivněno. Při současném podávání digoxinu a rivastigminu nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na převodní systém srdeční.

Ačkoli rivastigmin může inhibovat metabolismus jiných látek, zprostředkovaný butyrylcholinesterázou, jeví se metabolické interakce s jinými léčivými přípravky podle způsobu metabolismu rivastigminu jako nepravděpodobné.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

U zvířat rivastigmin a/nebo metabolity přecházejí přes placentu. Není známo, zda k tomu dochází i u lidí. Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání během těhotenství. V peri-/postnatálních studiích na potkanech bylo pozorováno prodloužení gestační doby. Rivastigmin by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

U zvířat se rivastigmin vylučuje do mléka. Není známo, zda se rivastigmin vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající rivastigmin neměly kojit.

Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost ani reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Účinky rivastigminu na lidskou fertilitu nejsou známy.

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Alzheimerova choroba může způsobit postupné zhoršování schopnosti řídit, nebo ohrozit schopnost obsluhovat stroje. Kromě toho může rivastigmin vyvolat závratě a ospalost, zvláště při zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Následkem je malý nebo mírný vliv rivastigminu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto by schopnost řídit nebo obsluhovat složité stroje u pacientů s demencí, užívajících rivastigmin, měla být pravidelně vyhodnocována ošetřujícím lékařem.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky (adverse reactions - ADR) jsou gastrointestinální poruchy zahrnující nauzeu (38%) a zvracení (23%), které se objevují zvláště během titrace dávky. V klinických studiích byly ženy citlivější k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a úbytku tělesné hmotnosti než muži.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 1 a tabulce 2 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly shromážděny u pacientů s Alzheimerovou demencí léčených rivastigminem.

**Tabulka 1**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infekce a infestace**  Velmi vzácné | Infekce močových cest |
| **Poruchy metabolismu a výživy**  Velmi časté  Časté  Není známo | Anorexie  Snížená chuť k jídlu  Dehydratace |
| **Psychiatrické poruchy**  Časté  Časté  Časté  Časté  Méně časté  Méně časté  Velmi vzácné  Není známo | Noční můry  Neklid  Zmatenost  Úzkost  Nespavost  Deprese  Halucinace  Agresivita, neklid |
| **Poruchy nervového systému**  Velmi časté  Časté  Časté  Časté  Méně časté  Vzácné  Velmi vzácné  Není známo | Závratě  Bolest hlavy  Ospalost  Třes  Synkopa  Epileptické záchvaty  Extrapyramidové příznaky (včetně zhoršení Parkinsonovy choroby)  Pleurototonus (Pisa syndrom) |
| **Srdeční poruchy**  Vzácné  Velmi vzácné  Není známo | Angina pectoris  Srdeční arytmie (např. bradykardie, atrioventrikulární  blokáda, fibrilace síní a tachykardie)  Sick sinus syndrom |
| **Cévní poruchy**  Velmi vzácné | Hypertenze |
| **Gastrointestinální poruchy**  Velmi časté  Velmi časté  Velmi časté  Časté  Vzácné  Velmi vzácné  Velmi vzácné  Není známo | Nauzea  Zvracení  Průjem  Bolest břicha a dyspepsie  Žaludeční a duodenální vředy  Gastrointestinální krvácení  Pankreatitida  Několik případů silného zvracení spojeného s rupturou jícnu (viz bod 4.4) |
| **Poruchy jater a žlučových cest**  Méně časté  Není známo | Zvýšení jaterních testů  Hepatitida |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně**  Časté  Vzácné  Není známo | Hyperhydróza  Vyrážka  Svědění, alergická dermatitida (diseminovaná) |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**  Časté  Časté  Méně časté | Únava a astenie  Malátnost  Pády |
| **Vyšetření**  Časté | Snížení tělesné hmotnosti |

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rivastigminem ve formě tvrdých tobolek.

**Tabulka 2**

|  |  |
| --- | --- |
| **Poruchy metabolismu a výživy**  Časté  Časté | Snížená chuť k jídlu  Dehydratace |
| **Psychiatrické poruchy**  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Není známo | Nespavost  Úzkost  Neklid  Halucinace, vizuální  Deprese  Agresivita |
| **Poruchy nervového systému**  Velmi časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Časté  Méně časté  Není známo | Třes  Závratě  Ospalost  Bolest hlavy  Parkinsonova choroba (zhoršení)  Bradykineze  Dyskineze  Hypokineze  Rigidita ozubeného kola  Dystonie  Pleurototonus (Pisa syndrom) |
| **Srdeční poruchy**  Časté  Méně časté  Méně časté  Není známo | Bradykardie  Fibrilace síní  Atrioventrikulární blokáda  Sick sinus syndrom |
| **Cévní poruchy**  Časté  Méně časté | Hypertenze  Hypotenze |
| **Gastrointestinální poruchy**  Velmi časté  Velmi časté  Časté  Časté  Časté | Nauzea  Zvracení  Průjem  Bolest břicha a dyspepsie  Zvýšené vylučování slin |
| **Poruchy jater a žlučových cest**  Není známo | Hepatitida |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně**  Časté  Není známo | Hyperhydróza  Alergická dermatitida (diseminovaná) |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**  Velmi časté  Časté  Časté  Časté | Pády  Únava a astenie  Porucha chůze  Parkinsonská chůze |

V tabulce 3 jsou uvedeny počty a procentuální podíl pacientů ze specifické 24 týdenní klinické studie s rivastigminem, u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí, s předem stanovenými nežádoucími účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

**Tabulka 3**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Predefinované nežádoucí účinky, které mohou reflektovat zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby u pacientů s demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou** | **Rivastigmin  n (%)** | **Placebo** **n (%)** |
| Celkový počet pacientů ve studii Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ | 362 (100) 99 (27,3) | 179 (100) 28 (15,6) |
| Třes  Pád  Parkinsonova choroba (zhoršení)  Zvýšené vylučování slin  Dyskineze  Parkinsonismus  Hypokineze  Porucha hybnosti  Bradykineze  Dystonie  Abnormální chůze  Svalová rigidita  Porucha rovnováhy  Muskuloskeletální ztuhlost  Ztuhlost  Motorická dysfunkce | 37 (10,2)  21 (5,8)  12 (3,3)  5 (1,4)  5 (1,4)  8 (2,2)  1 (0,3)  1 (0,3)  9 (2,5)  3 (0,8)  5 (1,4)  1 (0,3)  3 (0,8)  3 (0,8)  1 (0,3)  1 (0,3) | 7 (3,9)  11 (6,1)  2 (1,1)  0  1 (0,6)  1 (0,6)  0  0  3 (1,7)  1 (0,6)  0  0  2 (1,1)  0  0  0 |

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

**4.9 Předávkování**

Příznaky

Většina případů náhodného předávkování nebyla spojena s žádnými klinickými známkami nebo příznaky a téměř všichni pacienti se rozhodli pokračovat v léčbě rivastigminem 24 hodin po předávkování.

Byla hlášena cholinergní toxicita s muskarinovými symptomy, které jsou pozorovány při mírné otravě, jako jsou mióza, návaly horka, poruchy trávení včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu, bradykardie, bronchospasmus a zvýšená bronchiální sekrece, nadměrné pocení, mimovolní močení a/nebo defekace, slzení, hypotenze a zvýšená tvorba slin.

V závažnějších případech mohou nikotinové účinky vytvářet svalovou slabost, fascikulace, křeče a respirační zástavu s možnými fatálními důsledky.

Po uvedení na trh se vyskytly případy závratě, tremoru, bolesti hlavy, somnolence, stavu zmatenosti, hypertenze, halucinací a malátnosti.

Léčba

Jelikož plazmatický poločas rivastigminu je přibližně 1 hodina a délka trvání inhibice acetylcholinesterázy je kolem 9 hodin, doporučuje se, aby v případě asymptomatického předávkování nebyla následujících 24 hodin podána žádná další dávka rivastigminu. Při předávkování doprovázeném závažnou nauzeou a zvracením by se mělo zvážit podání antiemetik. Symptomatická léčba dalších nežádoucích účinků by se měla provádět podle potřeby.

V případě těžkého předávkování lze použít atropin. Doporučuje se úvodní dávka atropinsulfátu 0,03 mg/kg, podaná intravenózně, s následnými dávkami podle klinické odpovědi. Použití skopolaminu jako antidota se nedoporučuje.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, který usnadňuje cholinergní přenos tím, že zpomaluje odbourávání acetylcholinu uvolněného funkčně intaktními cholinergními neurony. Rivastigmin může proto zlepšovat poruchy kognitivních funkcí, které jsou u demence spojené s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou způsobený deficitem cholinergního přenosu.

Rivastigmin se kovalentně váže na svůj cílový enzym, se kterým tvoří komplex, čímž tento enzym dočasně inaktivuje. U zdravých mladých mužů snižuje během první 1,5 hodiny po podání perorální dávky 3 mg rivastigminu aktivitu acetylcholinesterázy (AchE) v mozkomíšním moku (CSF) přibližně o 40%. Aktivita enzymu se navrací k výchozí hodnotě přibližně za 9 hodin po dosažení maximálního inhibičního účinku. U pacientů s Alzheimerovou chorobou byla inhibice acetylcholinesterázy v mozkomíšním moku, vyvolaná rivastigminem, závislá na dávce, a to až do 6 mg podávaných dvakrát denně, což byla nejvyšší testovaná dávka. Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy v mozkomíšním moku byla u 14 pacientů s Alzheimerovou chorobou, léčených rivastigminem, podobná inhibici acetylcholinesterázy.

Klinické studie u Alzheimerovy choroby

Účinnost rivastigminu byla stanovena při použití tří nezávislých hodnotících testů (škál) pro jednotlivé oblasti, které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech. Patří sem ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, měření rozpoznávání, založené na výkonu), CIBIC-Plus (Clinician’s Interview Based Impression of Change-Plus, celkové hodnocení pacienta lékařem při zohlednění názoru ošetřovatele) a PDS (Progressive Deterioration Scale, hodnocení činností každodenního života, provedené ošetřovatelem, zahrnující osobní hygienu, jídlo, oblékání, domácí práce, jako je nakupování, zachování schopnosti orientovat se v okolí a zapojení se do činností souvisících s penězi, atd.).

Pacienti ve studii měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24.

Výsledky dosažené u pacientů klinicky reagujících na léčbu byly shrnuty ze dvou studií hodnotících flexibilní dávky z celkem tří hlavních multicentrických studií trvajících 26 týdnů, provedených u pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 4. Klinicky relevantní zlepšení v těchto studiích bylo definováno jako zlepšení nejméně o 4 body v porovnání s dřívějším stavem na ADAS-Cog, zlepšení na CIBIC-Plus, nebo nejméně 10% zlepšení na PDS.

Kromě toho je v téže tabulce uvedena post-hoc definice odpovědi. Sekundární definice klinické odpovědi na léčbu vyžadovala nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog, žádné zhoršení na CIBIC-Plus a žádné zhoršení na PDS. Průměrná aktuální denní dávka u pacientů odpovídajících na léčbu ve skupině léčené dávkou 6–12 mg denně, kteří odpovídají této definici, byla 9,3 mg. Je důležité poznamenat, že škály používané v této indikaci se liší a přímé srovnání výsledků dosažených různými terapeutickými přípravky není platné.

**Tabulka 4**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Pacienti s klinicky signifikantní odpovědí (%)** | | | | |
|  | **Úmysl léčit (intent to treat)** | | **Započítané poslední pozorování** | | |
| **Měřítko odpovědi** | **Rivastigmin** **6‑12 mg**  **n=473** | **Placebo**  **n=472** | | **Rivastigmin**  **6‑12 mg**  **n=379** | **Placebo**  **n=444** |
| ADAS-Cog: zlepšení  nejméně o 4 body | 21\*\*\* | 12 | | 25\*\*\* | 12 |
| CIBIC-Plus: zlepšení | 29\*\*\* | 18 | | 32\*\*\* | 19 |
| PDS: zlepšení nejméně o 10% | 26\*\*\* | 17 | | 30\*\*\* | 18 |
| Nejméně 4bodové zlepšení na ADAS-Cog bez zhoršení na CIBIC-Plus a na PDS | 10\* | 6 | | 12\*\* | 6 |

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Klinické studie u demence spojené s Parkinsonovou chorobou

Účinnost rivastigminu u demence spojené s Parkinsonovou chorobou byla prokázána ve 24 týdenní multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii a ve 24 týdenní otevřené prodloužené fázi. Pacienti zařazení do této studie měli MMSE (Mini-Mental State Examination) skóre 10–24. Účinnost byla stanovena užitím dvou nezávislých hodnotících testů (škál), které byly během 6 měsíců hodnoceny v pravidelných intervalech, jak je níže znázorněno v tabulce 5: ADAS-Cog, měření rozpoznávání a souhrnné měření ADCS-CGIC (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Tabulka 5**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Demence spojená s**  **Parkinsonovou chorobou** | **ADAS-Cog**  **Rivastigmin** | **ADAS-Cog**  **Placebo** | **ADCS-CGIC**  **Rivastigmin** | **ADCS-CGIC**  **Placebo** | |
| **ITT + RDO populace**  Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo    **ITT - lOCF populace**    Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo | (n=329)  23,8 ± 10,2  **2,1 ± 8,2** | (n=161)  24,3 ± 10,5  -0,7 ± 7,5 | (n=329)  n/a  **3,8 ± 1,4** | (n=165)  n/a  4,3 ± 1,5 | |
| 2,881  <0,0011 | | n/a  0,0072 | | |
| (n=287)    24,0 ± 10,3  **2,5 ± 8,4** | (n=154)    24,5 ± 10,6  -0,8 ± 7,5 | (n=289)    n/a  **3,7 ± 1,4** | | (n=158)    n/a  4,3 ± 1,5 |
| 3,541  <0,0011 | | n/a  <0,0012 | | |

1Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

2Průměrné údaje uvedené pro zjednodušení, analýza kategorií provedená prostřednictvím van Elterenova testu

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs); lOCF: pacienti, u kterých bylo provedeno poslední sledování (Last Observation Carried Forward)

Ačkoliv byl léčebný účinek prokázán v celé sledované populaci, údaje naznačovaly, že výraznější léčebný účinek ve srovnání s placebem byl pozorován ve skupině pacientů s mírnou demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobně výraznější léčebný účinek byl pozorován u těch pacientů, kteří měli vizuální halucinace (viz tabulka 6).

**Tabulka 6**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Demence spojená s Parkinsonovou chorobou** | **ADAS-Cog**  **Rivastigmin** | **ADAS-Cog**  **Placebo** | **ADAS-Cog**  **Rivastigmin** | **ADAS-Cog**  **Placebo** |
|  | **Pacienti s vizuálními halucinacemi** | | **Pacienti bez vizuálních halucinací** | |
| **ITT + RDO populace**  Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo | (n=107)    25,4 ± 9,9  **1,0 ± 9,2** | (n=60)    27,4 ± 10,4  -2,1 ± 8,3 | (n=220)    23,1 ± 10,4  **2,6 ± 7,6** | (n=101)    22,5 ± 10,1  0,1 ± 6,9 |
| 4,271  0,0021 | | 2,091  0,0151 | |
|  | **Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)** | | **Pacienti s mírnou demencí**  **(MMSE 18-24)** | |
| **ITT + RDO populace**    Průměrná výchozí hodnota  ± SD  Průměrná změna po  24 týdnech ± SD  Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo | (n=87)    32,6 ± 10,4  **2,6 ± 9,4** | (n=44)    33,7 ± 10,3  -1,8 ± 7,2 | (n=237)    20,6 ± 7,9  **1,9 ± 7,7** | (n=115)    20,7 ± 7,9  -0,2 ± 7,5 |
| 4,731  0,0021 | | 2,141  0,0101 | |

1 Podle ANCOVA s léčbou a zemí jako faktory a výchozí hodnota ADAS-Cog jako kovariance. Pozitivní změna signalizující zlepšení.

ITT: všichni pacienti zařazení do studie (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, kteří ukončili účast ve studii (Retrieved Drop Outs)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rivastigminem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Alzheimerovy demence a v léčbě demence u pacientů s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Rivastigmin tablety dispergovatelné v ústech jsou ekvivalentní tobolkám obsahujícím rivastigmin, s podobným stupněm a rozsahem absorpce. Rivastigmin tablety dispergovatelné v ústech mohou být užity jako alternativa k tobolkám s obsahem rivastigminu.

Absorpce

Rivastigmin je rychle a úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1 hodinu. Následkem interakce rivastigminu s cílovým enzymem je zvýšení biologické dostupnosti asi 1,5krát větší, než by se očekávalo ze zvýšení dávky. Absolutní biologická dostupnost po dávce 3 mg je asi 36%±13%. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci (tmax) o 90 minut a snižuje Cmax a zvyšuje AUC přibližně o 30%.

Distribuce

Vazba rivastigminu na bílkoviny je přibližně 40%. Snadno přechází hematoencefalickou bariérou a jeho distribuční objem se pohybuje v rozmezí 1,8 až 2,7 l/kg.

Biotransformace

Rivastigmin je rychle a rozsáhle metabolizován (plazmatický poločas je přibližně 1 hodina), primárně hydrolýzou prostřednictvím cholinesterázy na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit jen minimálně inhibuje acetylcholinesterázu (<10%).

Na základě studie *in vitro* se neočekává žádná farmakokinetická interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány těmito izoenzymy cytochromů: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, nebo CYP2B6. Na základě důkazů studií na zvířatech se hlavní izoenzymy cytochrómu P450 podílejí na metabolismu rivastigminu jen minimálně. Celková plazmatická clearance rivastigminu byla po intravenózní dávce 0,2 mg přibližně 130 l/h a po intravenózní dávce 2,7 mg se snížila na 70 l/h.

Eliminace

Nezměněný rivastigmin se v moči nenachází; vylučování metabolitů močí představuje hlavní cestu eliminace. Po podání 14C-rivastigminu byla renální eliminace rychlá a v podstatě úplná (>90%) během 24 hodin. Méně než 1% podané dávky se vyloučí stolicí. U pacientů s Alzheimerovou chorobou nedochází k akumulaci rivastigminu nebo jeho dekarbamylovaného metabolitu.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že užívání nikotinu zvyšuje perorální clearance rivastigminu o 23 % u pacientů s Alzheimerovou chorobou (n = 75 kuřáků a 549 nekuřáků) po dávkách rivastigminu v perorálních tobolkách až do 12 mg/den.

Starší lidé

Ačkoli je biologická dostupnost rivastigminu ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky větší u starších lidí, studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou ve věku 50 až 92 let neprokázaly žádnou změnu biologické dostupnosti v souvislosti s věkem.

Porucha funkce jater

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater Cmax rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin

Cmax a AUC rivastigminu byly u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin více než dvakrát vyšší ve srovnání se zdravými subjekty; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však nedošlo ke změnám Cmax a AUC rivastigminu.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie sledující opakovanou toxicitu na potkanech, myších a psech odhalily pouze účinky souvisící s nadměrným farmakologickým účinkem. Nebyla pozorována žádná orgánová toxicita. Vzhledem k citlivosti použitých zvířecích modelů nebylo dosaženo žádné hranice toxicity, která by byla adekvátní použití tohoto léku u lidí.

Ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech nepůsobil rivastigmin mutagenně kromě testu chromozomální aberace na lidských periferních lymfocytech v dávce 104krát vyšší, než je maximální klinická expozice. Při *in vivo* podmínkách byl mikronukleární test negativní. Hlavní metabolit NAP226-90 také neprokázal genotoxický potenciál.

Ve studiích na myších a potkanech nebyly zjištěny žádné známky karcinogenity v maximální tolerované dávce, ačkoli expozice rivastigminu a jeho metabolitům byla nižší než expozice u člověka. Při porovnání na plochu tělesného povrchu odpovídá expozice rivastigminu a jeho metabolitům přibližně maximální doporučené dávce u člověka 12 mg/den, avšak při srovnání s maximální dávkou u člověka bylo u zvířat dosaženo přibližně 6násobku této dávky.

U zvířat prostupuje rivastigmin placentou a je vylučován do mléka. Po perorálním podání březím samicím potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní účinek rivastigminu. Ve studiích s perorálním podáním se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky rivastigminu na plodnost nebo reprodukční schopnost u rodičovské generace, nebo u potomstva.

Ve studiích zaměřených na králíky byl zjištěn potenciál rivastigminu k mírnému podráždění očí/sliznice.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol

Mikrokrystalická celulóza

Hyprolosa

Aroma máty kadeřavé (silice máty peprné, kukuřičný maltodextrin)

Aroma máty peprné (maltodextrin, arabská klovatina, sorbitol (E 420), silice máty rolní, levomenthol)

Krospovidon

Křemičitan vápenatý

Magnesium-stearát.

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

14x1 (pouze pro 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 nebo 112x1 tableta v odtrhovatelných jednodávkových blistrech (OPA/Al/PVC fólie a PET/Al odtrhovatelná fólie) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

14 x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/026

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/027

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/028

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/029

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/030

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/032

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/033

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/034

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/035

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/037

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/038

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/039

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/040

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/042

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/043

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/044

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/045

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/046

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. května 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. ledna 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

**PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE ODPOVĔDNÝ ZA PROPOUŠTĔNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE ODPOVĔDNÝ ZA PROPOUŠTĔNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovinsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**• Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO BLISTR A LAHVIČKU A ETIKETA PRO LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 1,5 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

Blistr:

14 tvrdých tobolek

28 tvrdých tobolek

30 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

60 tvrdých tobolek

112 tvrdých tobolek

Lahvička:

200 tvrdých tobolek

250 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

14 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/001

28 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/002

30 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/003

56 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/004

60 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/005

112 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/006

200 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/047

250 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nimvastid 1,5 mg (pouze na krabičce)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

(pouze na krabičce)

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

(pouze na krabičce)

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO BLISTR A LAHVIČKU A ETIKETA PRO LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 3 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

Blistr:

28 tvrdých tobolek

30 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

60 tvrdých tobolek

112 tvrdých tobolek

Lahvička:

200 tvrdých tobolek

250 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

28 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/008

30 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/009

56 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/010

60 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/011

112 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/012

200 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/048

250 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/013

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nimvastid 3 mg (pouze na krabičce)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

(pouze na krabičce)

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

(pouze na krabičce)

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO BLISTR A LAHVIČKU A ETIKETA PRO LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 4,5 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

Blistr:

28 tvrdých tobolek

30 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

60 tvrdých tobolek

112 tvrdých tobolek

Lahvička:

200 tvrdých tobolek

250 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

28 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/014

30 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/015

56 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/016

60 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/017

112 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/018

200 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/049

250 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/019

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nimvastid 4,5 mg (pouze na krabičce)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

(pouze na krabičce)

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

(pouze na krabičce)

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO BLISTR A LAHVIČKU A ETIKETA PRO LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 6 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

Blistr:

28 tvrdých tobolek

30 tvrdých tobolek

56 tvrdých tobolek

60 tvrdých tobolek

112 tvrdých tobolek

Lahvička:

200 tvrdých tobolek

250 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se polykají celé, aniž by se drtily či otvíraly.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

28 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/020

30 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/021

56 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/022

60 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/023

112 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/024

200 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/050

250 tvrdých tobolek: EU/1/09/525/025

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nimvastid 6 mg (pouze na krabičce)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

(pouze na krabičce)

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

(pouze na krabičce)

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**  **KRABIČKA** |

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 1,5 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také sorbitol (E420).

Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tableta dispergovatelná v ústech

14x1 tableta dispergovatelná v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech

30x1 tableta dispergovatelná v ústech

56x1 tableta dispergovatelná v ústech

60x1 tableta dispergovatelná v ústech

112x1 tableta dispergovatelná v ústech

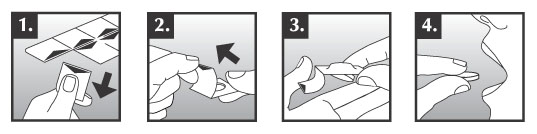
**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokrýma rukama, protože by se mohly rozpustit.

1. Uchopte blistr za hrany a oddělte jednu buňku blistru od zbytku opatrným tahem podél perforace.
2. Táhněte za označenou hranu fólie a fólii úplně odloupněte.
3. Vyklopte tabletu do Vaší dlaně.
4. Jakmile vyjmete tabletu z obalu, vložte ji na jazyk.



Rozpusťte tabletu v ústech a spolkněte ji s vodou nebo bez vody.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

14x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/026

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/027

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/028

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/029

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/030

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/031

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

nimvastid 1,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

1. Odtrhněte.
2. Sloupněte.

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**  **KRABIČKA** |

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogentartarát odpovídající 3 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také sorbitol (E420).

Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tableta dispergovatelná v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech

30x1 tableta dispergovatelná v ústech

56x1 tableta dispergovatelná v ústech

60x1 tableta dispergovatelná v ústech

112x1 tableta dispergovatelná v ústech

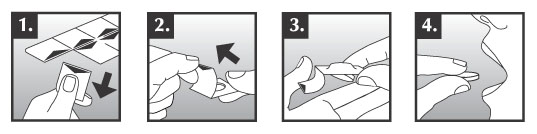
**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokrýma rukama, protože by se mohly rozpustit.

1. Uchopte blistr za hrany a oddělte jednu buňku blistru od zbytku opatrným tahem podél perforace.
2. Táhněte za označenou hranu fólie a fólii úplně odloupněte.
3. Vyklopte tabletu do Vaší dlaně.
4. Jakmile vyjmete tabletu z obalu, vložte ji na jazyk.



Rozpusťte tabletu v ústech a spolkněte ji s vodou nebo bez vody.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/032

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/033

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/034

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/035

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/036

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

nimvastid 3 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

1. Odtrhněte.
2. Sloupněte.

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**  **KRABIČKA** |

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 4,5 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také sorbitol (E420).

Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tableta dispergovatelná v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech

30x1 tableta dispergovatelná v ústech

56x1 tableta dispergovatelná v ústech

60x1 tableta dispergovatelná v ústech

112x1 tableta dispergovatelná v ústech

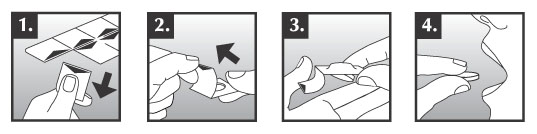
**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokrýma rukama, protože by se mohly rozpustit.

1. Uchopte blistr za hrany a oddělte jednu buňku blistru od zbytku opatrným tahem podél perforace.
2. Táhněte za označenou hranu fólie a fólii úplně odloupněte.
3. Vyklopte tabletu do Vaší dlaně.
4. Jakmile vyjmete tabletu z obalu, vložte ji na jazyk.



Rozpusťte tabletu v ústech a spolkněte ji s vodou nebo bez vody.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/037

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/038

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/039

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/040

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/041

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

nimvastid 4,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

1. Odtrhněte.
2. Sloupněte.

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**  **KRABIČKA** |

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 6 mg rivastigminu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také sorbitol (E420).

Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tableta dispergovatelná v ústech

28x1 tableta dispergovatelná v ústech

30x1 tableta dispergovatelná v ústech

56x1 tableta dispergovatelná v ústech

60x1 tableta dispergovatelná v ústech

112x1 tableta dispergovatelná v ústech

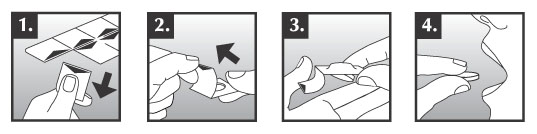
**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokrýma rukama, protože by se mohly rozpustit.

1. Uchopte blistr za hrany a oddělte jednu buňku blistru od zbytku opatrným tahem podél perforace.
2. Táhněte za označenou hranu fólie a fólii úplně odloupněte.
3. Vyklopte tabletu do Vaší dlaně.
4. Jakmile vyjmete tabletu z obalu, vložte ji na jazyk.



Rozpusťte tabletu v ústech a spolkněte ji s vodou nebo bez vody.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

28x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/042

30x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/043

56x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/044

60x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/045

112x1 tableta dispergovatelná v ústech: EU/1/09/525/046

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

nimvastid 6 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

rivastigmin

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

1. Odtrhněte.
2. Sloupněte.

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky**

**Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky**

**Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky**

**Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky**

rivastigmin

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
* Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Nimvastid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nimvastid užívat
3. Jak se přípravek Nimvastid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nimvastid uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. **Co je přípravek Nimvastid a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Nimvastid je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí nebo demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou některé nervové buňky v mozku odumírají, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, která umožňuje nervovým buňkám komunikovat mezi sebou). Rivastigmin působí tak, že blokuje enzymy, které odbourávají acetylcholin: acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Blokováním těchto enzymů Nimvastid umožňuje zvýšení hladiny acetylcholinu v mozku a tím pomáhá snížit příznaky Alzheimerovy choroby a demence spojené s Parkinsonovou chorobou.

Nimvastid je užíván k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, což je progresivní mozkové onemocnění, které postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování. Tobolky a tablety dispergovatelné v ústech se mohou také užít k léčbě demence u dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí.

1. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nimvastid užívat**

**Neužívejte přípravek Nimvastid**

* jestliže jste alergický(á) na rivastigmin (léčivou látku přípravku Nimvastid) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
* jestliže se u Vás vyskytla kožní reakce rozšířená i za hranici náplasti, jestliže se jedná o intenzivnější místní reakci (jako jsou puchýřky, zvětšující se kožní zánět, otok) a pokud se to nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Nimvastid neužívejte.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Nimvastid se poraďte se svým lékařem:

* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) srdeční onemocnění, jako je např. nepravidelná nebo pomalá srdeční akce, prodloužení QTc intervalu, prodloužení QTc intervalu u členů rodiny, torsade de pointes nebo máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce ledvin.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce jater.
* jestliže trpíte třesem.
* jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost.
* jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).

Jestliže se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, bude možná nutné, aby Vás lékař v průběhu užívání tohoto léku sledoval podrobněji.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Nimvastid více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

**Děti a dospívající**

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Nimvastid u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

**Další léčivé přípravky a přípravek Nimvastid**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Nimvastid by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Nimvastid může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Přípravek Nimvastid by neměl být podáván ve stejné době jako metoklopramid (lék používaný ke zmírnění nebo prevenci pocitu na zvracení a zvracení). Vezmeme-li dva léky dohromady, mohou způsobit problémy jako tuhé končetiny a třes rukou.

Pokud během užívání přípravku Nimvastid musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože přípravek Nimvastid může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Dejte si pozor, pokud užíváte přípravek Nimvastid společně s betablokátory (léky, jako jsou atenolol, používané k léčbě vysokého krevního tlaku, anginy pectoris a dalších srdečních onemocnění). Vezmete-li tyto dva léky dohromady, můžete si způsobit problémy, jako je např. zpomalení srdečního tepu (bradykardie), což vede k omdlévání nebo ztrátě vědomí.

Dejte si pozor, pokud užíváte přípravek Nimvastid společně s jinými léky, které mohou ovlivnit Váš srdeční rytmus nebo elektrický systém Vašeho srdce (prodloužení QT intervalu).

**Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste těhotná, je třeba posoudit prospěch léčby přípravkem Nimvastid oproti možným účinkům na Vaše nenarozené dítě. Přípravek Nimvastid by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Během užívání přípravku Nimvastid byste neměla kojit.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Váš lékař Vás bude informovat o tom, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Přípravek Nimvastid může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud pociťujete závratě nebo ospalost, neřiďte, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

1. **Jak se přípravek Nimvastid užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Jak se zahajuje léčba**

Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Nimvastid máte užívat.

* Léčba se obvykle zahajuje nízkou dávkou.
* V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, bude Váš lékař dávku pomalu zvyšovat.
* Nejvyšší doporučená dávka je 6,0 mg dvakrát denně.

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Nimvastid více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

**Užívání léčivého přípravku**

* Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Nimvastid.
* Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
* Užívejte přípravek Nimvastid dvakrát denně (ráno a večer) spolu s jídlem.
* Tobolky se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.
* Tobolky neotevírejte ani nedrťte.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Nimvastid, než jste měl(a)**

Pokud náhodně užijete více přípravku Nimvastid, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Nimvastid, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nimvastid**

Jestliže jste zjistil(a), že jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Nimvastid, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

1. **Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí, až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

* Závrať
* Nechutenství
* Žaludeční potíže jako nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, průjem

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

* Úzkost
* Pocení
* Bolest hlavy
* Pálení žáhy
* Pokles tělesné hmotnosti
* Bolest žaludku
* Neklid
* Slabost, únava
* Celkový pocit indispozice
* Třes nebo pocity zmatenosti
* Snížená chuť k jídlu
* Noční můry
* Ospalost

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

* Deprese
* Poruchy spánku
* Mdloby nebo náhodné pády
* Změny jaterních funkcí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

* Bolest na hrudi
* Vyrážka, svědění
* Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
* Žaludeční a dvanáctníkové vředy

**Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

* Vysoký krevní tlak
* Infekce močových cest
* Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
* Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
* Krvácení do trávicí soustavy – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
* Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností a zvracením
* Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

* Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
* Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
* Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
* Agresivita, pocity neklidu
* Nepravidelný tlukot srdce
* Pisa syndrom (stav zahrnující mimovolní svalovou kontrakci s abnormálním ohnutím těla a hlavy na jednu stranu)

**Pacienti trpící demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí**

U těchto pacientů se některé nežádoucí účinky vyskytují ve větší míře. Vyskytují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

* Třes
* Náhodné pády

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

* Úzkost
* Pocity neklidu
* Pomalý a rychlý tlukot srdce
* Poruchy spánku
* Nadměrné slinění a pocit dehydratace
* Abnormálně pomalé nebo nekontrolovatelné pohyby
* Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů a svalová slabost
* Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
* Deprese
* Vysoký krevní tlak

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

* Nepravidelný srdeční rytmus a špatná kontrola pohybu
* Nízký krevní tlak

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

* Pisa syndrom (stav zahrnující mimovolní svalovou kontrakci s abnormálním ohnutím těla a hlavy na jednu stranu)
* Kožní vyrážka

**Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při používání rivastigminu transdermální náplasti a které se mohou též vyskytnout při užívání tvrdých tobolek:**

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

* Horečka
* Silná zmatenost
* Inkontinence moči (neschopnost udržet moč)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

* Hyperaktivita (zvýšená úroveň činnosti, neklid)

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

* Místní alergické reakce v místě aplikace náplasti, jako puchýře nebo zánět kůže

Pokud se u Vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

1. **Jak přípravek Nimvastid uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Nimvastid obsahuje**

* Léčivou látkou je rivastigmin-hydrogen-tartarát.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 1,5 mg, 3mg, 4,5 mg nebo 6 mg rivastigminu.

* Pomocnými látkami pro tobolky Nimvastid 1,5 mg jsou mikrokrystalická celulóza, hypromelosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium - stearát v obsahu tobolky a oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172) a želatina v obalu tobolky.
* Pomocnými látkami pro tobolky Nimvastid 3 mg, Nimvastid 4,5 mg a Nimvastid 6 mg jsou mikrokrystalická celulóza, hypromelosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium - stearát v obsahu tobolky a oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172) a želatina v obalu tobolky.

**Jak přípravek Nimvastid vypadá a co obsahuje toto balení**

Nimvastid 1,5 mg tvrdé tobolky obsahují bílý až skoro bílý prášek, mají žluté víčko a žluté tělo.

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky obsahují bílý až skoro bílý prášek, mají oranžové víčko a oranžové tělo.

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky obsahují bílý až skoro bílý prášek, mají hnědavě-červené víčko a hnědavě-červené tělo.

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky obsahují bílý až skoro bílý prášek, mají hnědavě-červené víčko a oranžové tělo.

Blistr (PVC/PVDC/Al-fólie): jsou dostupné krabičky po 14 (pouze Nimvastid 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 nebo 112 tvrdých tobolkách.

HDPE lahvička: jsou dostupné krabičky po 200 nebo 250 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

|  |  |
| --- | --- |
| **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  Teл.:+359 (02)962 34 50 | **Luxembourg/Luxemburg**  KRKA Belgium, SA.  Tél/Tel:+ 32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Česká republika**  KRKA ČR, s.r.o.  Tel:+420 (0) 221 115 150 | **Magyarország**  KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  Tel.:+36 (1) 355 8490 |
| **Danmark**  KRKA Sverige AB  Tlf.:+46 (0)8 643 67 66 (SE) | **Malta**  E.J. Busuttil Ltd.  Tel:+ 356 21 445 885 |
| **Deutschland**  TAD Pharma GmbH  Tel:+49 (0) 4721 606-0 | **Nederland**  KRKA Belgium, SA.  Tel:+ 32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Eesti**  KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  Tel:+372 (0) 6 671 658 | **Norge**  KRKA Sverige AB  Tlf:+46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Ελλάδα**  KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  Τηλ: + 30 2100101613 | **Österreich**  KRKA Pharma GmbH, Wien  Tel:+43 (0)1 66 24 300 |
| **España**  KRKA Farmacéutica, S.L.  Tel:+ 34 911 61 03 80 | **Polska**  KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  Tel.:+48 (0)22 573 7500 |
| **France**  KRKA France Eurl  Tél:+33 (0)1 57 40 82 25 | **Portugal**  KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  Tel:+351 (0)21 46 43 650 |
| **Hrvatska**  KRKA - FARMA d.o.o.  Tel: + 385 1 6312 101 | **România**  KRKA Romania S.R.L., Bucharest  Tel:+4 021 310 66 05 |
| **Ireland**  KRKA Pharma Dublin, Ltd.  Tel:+353 1 413 3710 | **Slovenija**  KRKA, d.d., Novo mesto  Tel:+386 (0) 1 47 51 100 |
| **Ísland**  LYFIS ehf.  Sími: + 354 534 3500 | **Slovenská republika**  KRKA Slovensko, s.r.o.,  Tel:+421 (0) 2 571 04 501 |
| **Italia**  KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  Tel:+39 02 3300 8841 | **Suomi/Finland**  KRKA Finland Oy  Puh/Tel:+358 20 754 5330 |
| **Κύπρος**  KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  Τηλ:+357 24 651 882 | **Sverige**  KRKA Sverige AB  Tel:+46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Latvija**  KRKA Latvija SIA  Tel:+371 6 733 86 10 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech**

**Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech**

**Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech**

**Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech**

rivastigmin

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
* Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Nimvastid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nimvastid užívat
3. Jak se přípravek Nimvastid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nimvastid uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. **Co je přípravek Nimvastid a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Nimvastid je rivastigmin.

Rivastigmin patří do skupiny látek, které se nazývají inhibitory cholinesterázy. U pacientů s Alzheimerovou demencí nebo demencí spojenou s Parkinsonovou chorobou některé nervové buňky v mozku odumírají, což vede k nízkým hladinám neurotransmiteru acetylcholinu (látka, která umožňuje nervovým buňkám komunikovat mezi sebou). Rivastigmin působí tak, že blokuje enzymy, které odbourávají acetylcholin: acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Blokováním těchto enzymů Nimvastid umožňuje zvýšení hladiny acetylcholinu v mozku a tím pomáhá snížit příznaky Alzheimerovy choroby a demence spojené s Parkinsonovou chorobou.

Nimvastid je užíván k léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně závažnou Alzheimerovou demencí, což je progresivní mozkové onemocnění, které postupně postihuje paměť, intelektuální schopnosti a chování. Tobolky a tablety dispergovatelné v ústech se mohou také užít k léčbě demence u dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí.

1. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nimvastid užívat**

**Neužívejte přípravek Nimvastid**

* jestliže jste alergický(á) na rivastigmin (léčivou látku přípravku Nimvastid) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
* jestliže se u Vás vyskytla kožní reakce rozšířená i za hranici náplasti, jestliže se jedná o intenzivnější místní reakci (jako jsou puchýřky, zvětšující se kožní zánět, otok) a pokud se to nezlepší do 48 hodin po odstranění náplasti.

Pokud se Vás něco z toho týká, řekněte to svému lékaři a přípravek Nimvastid neužívejte.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Nimvastid se poraďte se svým lékařem:

* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) srdeční onemocnění, jako je např. nepravidelná nebo pomalá srdeční akce, prodloužení QTc intervalu, prodloužení QTc intervalu u členů rodiny, torsade de pointes nebo máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) aktivní vřed žaludku.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) obtíže při močení.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) epileptické záchvaty.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) astma nebo těžké onemocnění dýchacích cest.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce ledvin.
* jestliže máte nebo jste někdy měl(a) poruchu funkce jater.
* jestliže trpíte třesem.
* jestliže máte nízkou tělesnou hmotnost.
* jestliže pociťujete zažívací potíže, jako je nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracíte a máte průjem. Pokud zvracení nebo průjem trvají dlouho, může dojít k dehydrataci (ztratíte příliš mnoho tekutin).

Jestliže se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, bude možná nutné, aby Vás lékař v průběhu užívání tohoto léku sledoval podrobněji.

Jestliže jste neužil(a) přípravek Nimvastid více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

**Děti a dospívající**

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Nimvastid u pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy demence.

**Další léčivé přípravky a přípravek Nimvastid**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Nimvastid by neměl být užíván současně s dalšími léky s podobnými účinky. Přípravek Nimvastid může vzájemně působit s léky, které mají anticholinergní účinky (léky používané k uvolnění stahů nebo křečí žaludku, léky pro léčbu Parkinsonovy choroby nebo pro předcházení nevolnosti při cestování).

Přípravek Nimvastid by neměl být podáván ve stejné době jako metoklopramid (lék používaný ke zmírnění nebo prevenci pocitu na zvracení a zvracení). Vezmeme-li dva léky dohromady, mohou způsobit problémy jako tuhé končetiny a třes rukou.

Pokud během užívání přípravku Nimvastid musíte podstoupit chirurgický výkon, informujte o tom lékaře ještě dříve, než Vám budou podána jakákoli anestetika, protože přípravek Nimvastid může během anestezie prohloubit účinky některých léků snižujících napětí svalů (myorelaxancia).

Dejte si pozor, pokud užíváte přípravek Nimvastid společně s betablokátory (léky, jako jsou atenolol, používané k léčbě vysokého krevního tlaku, anginy pectoris a dalších srdečních onemocnění). Vezmete-li tyto dva léky dohromady, můžete si způsobit problémy, jako je např. zpomalení srdečního tepu (bradykardie), což vede k omdlévání nebo ztrátě vědomí.

Dejte si pozor, pokud užíváte přípravek Nimvastid společně s jinými léky, které mohou ovlivnit Váš srdeční rytmus nebo elektrický systém Vašeho srdce (prodloužení QT intervalu).

**Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste těhotná, je třeba posoudit prospěch léčby přípravkem Nimvastid oproti možným účinkům na Vaše nenarozené dítě. Přípravek Nimvastid by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Během užívání přípravku Nimvastid byste neměla kojit.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Váš lékař Vás bude informovat o tom, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Přípravek Nimvastid může vyvolat závratě a ospalost, a to zvláště na počátku léčby nebo při zvýšení dávky. Pokud pociťujete závratě nebo ospalost, neřiďte, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

**Přípravek Nimvastid obsahuje sorbitol (E 420)**

*Nimvastid 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech:* Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00525 mg sorbitolu v jedné 1,5mg orodisperzní tabletě.

*Nimvastid 3 mg tablety dispergovatelné v ústech:* Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0105 mg sorbitolu v jedné 3mg orodisperzní tabletě.

*Nimvastid 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech:* Tento léčivý přípravek obsahuje 0,01575 mg sorbitolu v jedné 4,5mg orodisperzní tabletě.

*Nimvastid 6 mg tablety dispergovatelné v ústech:* Tento léčivý přípravek obsahuje 0,021 mg sorbitolu v jedné 6mg orodisperzní tabletě.

1. **Jak se přípravek Nimvastid užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Jak se zahajuje léčba**

Váš lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Nimvastid máte užívat.

* Léčba se obvykle zahajuje nízkou dávkou.
* V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, bude Váš lékař dávku pomalu zvyšovat.
* Nejvyšší doporučená dávka je 6,0 mg dvakrát denně.

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat, zda u Vás léčivý přípravek účinkuje. Po dobu užívání tohoto léčivého přípravku bude Váš lékař též sledovat Vaši váhu.

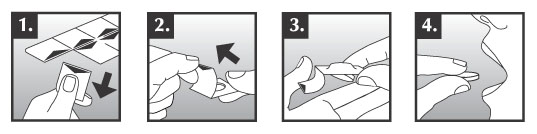
Jestliže jste neužil(a) přípravek Nimvastid více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

**Užívání léčivého přípravku**

* Sdělte svému pečovateli/pečovatelce, že užíváte přípravek Nimvastid.
* Tento lék je nutné brát denně, aby účinkoval.
* Užívejte přípravek Nimvastid dvakrát denně, ráno se snídaní a večer s jídlem. Před užitím tablety byste měl(a) mít prázdná ústa.

Nimvastid tablety dispergovatelné v ústech jsou křehké. Nesmí se protlačovat fólií vnitřního obalu, protože by se tím mohly poškodit. Nedotýkejte se tablet mokrýma rukama, protože by se mohly rozpustit. Vyjměte tabletu z tohoto obalu následujícím způsobem:

1. Uchopte blistr za hrany a oddělte jednu buňku blistru od zbytku opatrným tahem podél perforace.
2. Táhněte za označenou hranu fólie a fólii úplně odloupněte.
3. Vyklopte tabletu do dlaně.
4. Jakmile vyjmete tabletu z obalu, položte ji na jazyk.



Po umístění na jazyk se tableta rozpadne během několika sekund a může být následně spolknuta bez vody. Před položením tablety na jazyk byste měl(a) mít prázdná ústa.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Nimvastid, než jste měl(a)**

Pokud náhodně užijete více přípravku Nimvastid, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařské ošetření. U některých osob, které náhodně užily větší množství přípravku Nimvastid, se vyskytl pocit nevolnosti (nauzea), bylo jim špatně (zvracení), průjem, vysoký krevní tlak a halucinace. Může se také objevit snížení frekvence srdečního rytmu a mdloby.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nimvastid**

Jestliže jste zjistil(a), že jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Nimvastid, počkejte a užijte až další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

1. **Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání Vašeho přípravku nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky vyskytnout ve větší míře. Nežádoucí účinky většinou vymizí, až si Vaše tělo na přípravek zvykne.

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

* Závrať
* Nechutenství
* Žaludeční potíže jako nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, průjem

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

* Úzkost
* Pocení
* Bolest hlavy
* Pálení žáhy
* Pokles tělesné hmotnosti
* Bolest žaludku
* Neklid
* Slabost, únava
* Celkový pocit indispozice
* Třes nebo pocity zmatenosti
* Snížená chuť k jídlu
* Noční můry
* Ospalost

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

* Deprese
* Poruchy spánku
* Mdloby nebo náhodné pády
* Změny jaterních funkcí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

* Bolest na hrudi
* Vyrážka, svědění
* Epileptické záchvaty (křeče nebo záchvaty křečí)
* Žaludeční a dvanáctníkové vředy

**Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

* Vysoký krevní tlak
* Infekce močových cest
* Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
* Potíže se srdečním rytmem, jako zrychlení nebo zpomalení
* Krvácení do trávicí soustavy – projevuje se krví ve stolici nebo při zvracení
* Zánět slinivky břišní – příznaky zahrnují prudkou bolest v horní části břicha často s nevolností a zvracením
* Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

* Silné zvracení, které může vést k protržení trubice, která spojuje dutinu ústní a žaludek (jícen)
* Dehydratace (ztratíte příliš mnoho tekutin)
* Poruchy jater (žlutá kůže, zežloutnutí bělma očí, neobvyklé ztmavnutí moči nebo nevolnost bez příčiny, zvracení, únava a ztráta chuti k jídlu)
* Agresivita, pocity neklidu
* Nepravidelný tlukot srdce
* Pisa syndrom (stav zahrnující mimovolní svalovou kontrakci s abnormálním ohnutím těla a hlavy na jednu stranu)

**Pacienti trpící demencí spojenou s Parkinsonovou nemocí**

U těchto pacientů se některé nežádoucí účinky vyskytují ve větší míře. Vyskytují se u nich také některé další nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihnout více jak 1 z 10 lidí)

* Třes
* Náhodné pády

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

* Úzkost
* Pocity neklidu
* Pomalý a rychlý tlukot srdce
* Poruchy spánku
* Nadměrné slinění a pocit dehydratace
* Abnormálně pomalé nebo nekontrolovatelné pohyby
* Zhoršení Parkinsonovy choroby nebo vývoj podobných příznaků – jako ztuhnutí svalů, obtížné provádění pohybů a svalová slabost
* Vidění věcí, které nejsou (halucinace)
* Deprese
* Vysoký krevní tlak

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

* Nepravidelný srdeční rytmus a špatná kontrola pohybu
* Nízký krevní tlak

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

* Pisa syndrom (stav zahrnující mimovolní svalovou kontrakci s abnormálním ohnutím těla a hlavy na jednu stranu)
* Kožní vyrážka

**Další nežádoucí účinky, které se vyskytly při používání rivastigminu transdermální náplasti a které se mohou též vyskytnout při užívání tablet dispergovatelných v ústech:**

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

* Horečka
* Silná zmatenost
* Inkontinence moči (neschopnost udržet moč)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

* Hyperaktivita (zvýšená úroveň činnosti, neklid)

**Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

* Místní alergické reakce v místě aplikace náplasti, jako puchýře nebo zánět kůže

Pokud se u Vás kterýkoli z popsaných příznaků objeví, obraťte se na svého lékaře, protože je možné, že budete potřebovat lékařskou pomoc.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

1. **Jak přípravek Nimvastid uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Nimvastid obsahuje**

* Léčivou látkou je rivastigmin-hydrogen-tartarát.

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartarát odpovídající 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg nebo 6 mg rivastigminu.

* Pomocnými látkami jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, hyprolosa, aroma máty kadeřavé (silice máty peprné, kukuřičný maltodextrin), aroma máty peprné (maltodextrin, arabská klovatina, sorbitol (E 420), silice máty rolní, levomenthol), krospovidon, křemičitan vápenatý, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Nimvastid obsahuje sorbitol (E 420)“.

**Jak přípravek Nimvastid vypadá a co obsahuje toto balení**

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté a bílé.

Jsou dostupná balení 14x1 (pouze Nimvastid 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 nebo 112x1 tableta v odtrhovatelných jednodávkových blistrech (OPA/Al/PVC fólie a PET/Al odtrhovatelná fólie).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

|  |  |
| --- | --- |
| **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  Teл.:+359 (02)962 34 50 | **Luxembourg/Luxemburg**  KRKA Belgium, SA.  Tél/Tel:+ 32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Česká republika**  KRKA ČR, s.r.o.  Tel:+420 (0) 221 115 150 | **Magyarország**  KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  Tel.:+36 (1) 355 8490 |
| **Danmark**  KRKA Sverige AB  Tlf.:+46 (0)8 643 67 66 (SE) | **Malta**  E.J. Busuttil Ltd.  Tel:+ 356 21 445 885 |
| **Deutschland**  TAD Pharma GmbH  Tel:+49 (0) 4721 606-0 | **Nederland**  KRKA Belgium, SA.  Tel:+ 32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Eesti**  KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  Tel:+372 (0) 6 671 658 | **Norge**  KRKA Sverige AB  Tlf:+46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Ελλάδα**  KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  Τηλ: + 30 2100101613 | **Österreich**  KRKA Pharma GmbH, Wien  Tel:+43 (0)1 66 24 300 |
| **España**  KRKA Farmacéutica, S.L.  Tel:+ 34 911 61 03 80 | **Polska**  KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  Tel.:+48 (0)22 573 7500 |
| **France**  KRKA France Eurl  Tél:+33 (0)1 57 40 82 25 | **Portugal**  KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  Tel:+351 (0)21 46 43 650 |
| **Hrvatska**  KRKA - FARMA d.o.o.  Tel: + 385 1 6312 101 | **România**  KRKA Romania S.R.L., Bucharest  Tel:+4 021 310 66 05 |
| **Ireland**  KRKA Pharma Dublin, Ltd.  Tel:+353 1 413 3710 | **Slovenija**  KRKA, d.d., Novo mesto  Tel:+386 (0) 1 47 51 100 |
| **Ísland**  LYFIS ehf.  Sími: + 354 534 3500 | **Slovenská republika**  KRKA Slovensko, s.r.o.,  Tel:+421 (0) 2 571 04 501 |
| **Italia**  KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  Tel:+39 02 3300 8841 | **Suomi/Finland**  KRKA Finland Oy  Puh/Tel:+ 358 20 754 5330 |
| **Κύπρος**  KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  Τηλ:+357 24 651 882 | **Sverige**  KRKA Sverige AB  Tel:+46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Latvija**  KRKA Latvija SIA  Tel:+371 6 733 86 10 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).