

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-tartrát odpovídající 1,5 mg rivastigminu.

Nimvastid 3 mg tvrdé tobolky

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

Nimvastid 4,5 mg tvrdé tobolky

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

Nimvastid 6 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rivastigmin-hydrogen-tartrát 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 případech, 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 zvaženo 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 rozšířena 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 rivastigminem 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 bradyarymií, 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 obdržných zpráv byly hlášeny i u pacientů užívajících jiné betablokatory. Proto je nutná opatrnost, pokud se rivastigmin podává v kombinaci s betablokatory, 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ 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) Pleurotonus (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 tkáň 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 Pleurotonus (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	Pády Únava a astenie Poruchy chůze

Časté	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	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	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 navrácí 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 souvisejících 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	
Měřítka 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 dvojité 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	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p- hodnota versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - IOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p- hodnota versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

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); IOCF: 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	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populace	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

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 $36\% \pm 13\%$. Podání rivastigminu s jídlem zpomaluje absorpci ($t_{\max}$) o 90 minut a snižuje $C_{\max}$ 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 cytochromu 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 ^{14}C -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 $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin

$C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ 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 10^4 krát 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>.

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 mohou 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 rivastigminem 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 případech 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 obdržení 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 potkaních 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ 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) Pleurotonus (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 Pleurotonus (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	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientů s predefinovanými NÚ	99 (27,3)	28 (15,6)
Třes	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršení)	12 (3,3)	2 (1,1)
Zvýšené vylučování slin	5 (1,4)	0
Dyskineze	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokineze	1 (0,3)	0
Porucha hybnosti	1 (0,3)	0
Bradykineze	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormální chůze	5 (1,4)	0
Svalová rigidita	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletální ztuhlost	3 (0,8)	0
Ztuhlost	1 (0,3)	0
Motorická dysfunkce	1 (0,3)	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 způsobeny 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 navrácí 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 souvisejících 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	
Měřítka 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 dvojité 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	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - IOCF populace	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

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); IOCF: 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	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacienti se středně závažnou demencí (MMSE 10-17)		Pacienti s mírnou demencí (MMSE 18-24)	

ITT + RDO populace	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Průměrná výchozí hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Průměrná změna po 24 týdnech ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Upravený léčebný rozdíl p-hodnota versus placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

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 (t_{max}) o 90 minut a snižuje C_{max} 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 cytochromu 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 $C_{\max}$ rivastigminu přibližně o 60% vyšší a AUC rivastigminu více než dvakrát vyšší.

Porucha funkce ledvin

$C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ 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 10^4 krát 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

Mikrokrytalická 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 ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ 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 ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ 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

KRABÍČKA 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)

18. 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**KRABÍČKA 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)

18. 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**KRABÍČKA 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)

18. 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**KRABÍČKA 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)

18. 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

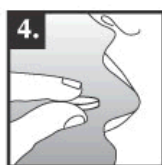
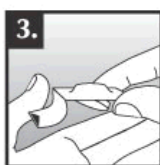
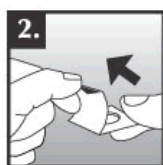
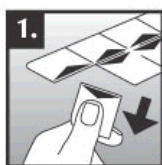
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokřýma 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.

18. 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

KRABÍČKA

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 POMOČNÝCH 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

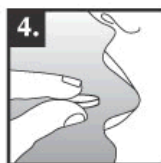
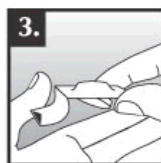
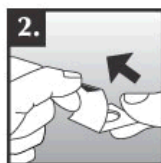
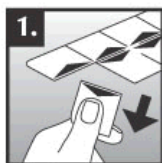
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokřýma 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.

18. 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

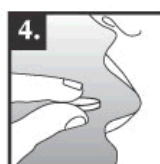
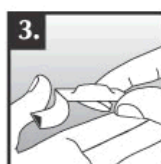
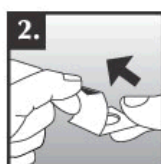
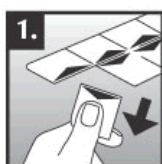
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokřýma 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.

18. 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

KRABÍČKA

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

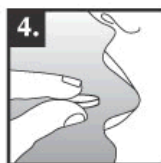
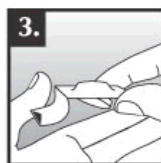
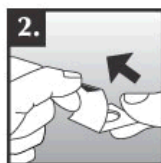
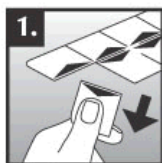
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Nedotýkejte se tablet mokřýma 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.

18. 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

1. 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 (látky, 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.

2. 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 omdlávání 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 kojít.

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, neřid'te, neobsluhujte žádné stroje a nevykonávejte žádné úkoly, které vyžadují Vaši pozornost.

3. 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 neotvírejte ani nedrt'te.

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.

4. 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)

- Závrat
- 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
- Pocit 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.

5. 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 mikrokrytalická 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 mikrokrytalická 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 tobolek.

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

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

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

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>.

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

1. 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 (látky, 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.

2. 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 cokoli 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 omdlávání 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 kojít.

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, neříd'te, 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.

3. 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.

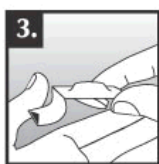
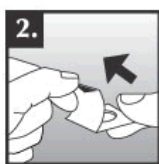
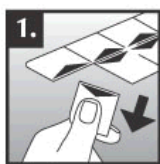
Jestliže jste neužil(a) přípravek Nimvastid více jak tři dny, neužívejte další dávku, dokud o tom neřeknete svému lékaři.

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. Vykloupe 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.

4. 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.

5. 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, mikrokrytalická celulóza, hyprolasa, 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 odtrhovatelých jednodávkových blistrech (OPA/Al/PVC fólie a PET/Al odtrhovatelá 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

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Τηλ: + 357 24 651 882

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>.