

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg rywastygminy.

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 3 mg rywastygminy.

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 4,5 mg.

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 6 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Proszek o barwie białej do prawie białej w żółtej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części.

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Proszek o barwie białej do prawie białej w pomarańczowej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części.

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Proszek o barwie białej do prawie białej w brązowawoczerwonej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części.

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

Proszek o barwie białej do prawie białej w kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części: brązowawoczerwonej i pomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby, jednakże kapsułki Nimvastid mogą być stosowane w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepienia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepienia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozszanym) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub

biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinoesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym wcześniej lub stwierdzonym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcynylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub torsade de pointes, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse reactions*) należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Nieznana	Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Nieznana	Koszmary senne Pobudzenie Splatanie Lęk Bezsennaś Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)

Nieznana	Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyst często Nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko Nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbyst często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Często Nieznana	Bezsennność Lęk Niepokój Omamy wzrokowe Depresja Agresja
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często Często Często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Choroba Parkinsona (nasilenie) Spowolnienie ruchowe Dyskineza

Często Często Niezbyst często Nieznana	Hipokineza Sztywność typu „koła zębatego” Dystonia Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca Często Niezbyst często Niezbyst często Nieznana	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbyst często	Nadciśnienie Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Często Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i dyspepsja Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Nieznana	Nadmierne pocenie Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często Często Często	Upadek Zmęczenie i astenia Zaburzenia chodu Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0

Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie pęczkowe mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia.

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10-24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rywastygmina 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej	26***	17	30***	18

10%				
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Populacja ITT - LOCF				
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 ¹		2,09 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 ¹		2,14 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ^{14}C , wydalanie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalana była mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości C_{max} i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości C_{max} i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności

dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/śluzówki wywołane przez rywastygminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokryształiczna

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelatyna

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelatyna

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (folia PVC/PVDC/Aluminium): 14 (tylko dla 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w pudełku.

Pojemnik HDPE: 200 lub 250 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

14 kapsułek twardych: EU/1/09/525/001

28 kapsułek twardych: EU/1/09/525/002

30 kapsułek twardych: EU/1/09/525/003

56 kapsułek twardych: EU/1/09/525/004

60 kapsułek twardych: EU/1/09/525/005

112 kapsułek twardych: EU/1/09/525/006

200 kapsułek twardych: EU/1/09/525/047

250 kapsułek twardych: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

28 kapsułek twardych: EU/1/09/525/008

30 kapsułek twardych: EU/1/09/525/009

56 kapsułek twardych: EU/1/09/525/010

60 kapsułek twardych: EU/1/09/525/011

112 kapsułek twardych: EU/1/09/525/012

200 kapsułek twardych: EU/1/09/525/048

250 kapsułek twardych: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

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

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 styczeń 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5,25 µg sorbitolu (E 420).

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 3 mg rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10,5 µg sorbitolu (E 420).

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 4,5 mg rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15,75 µg sorbitolu (E 420).

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 6 mg rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 21 µg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Tabletki są białe i okrągłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Nimvastid należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulega szybkiemu rozpadowi w ślinie, a potem można ją łatwo połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra.

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak rywastygmina w postaci kapsułek. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednakże tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Nimvastid mogą być stosowane w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozszanym) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinoesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym wcześniej lub stwierdzonym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezemu bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi

typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Produkt leczniczy Nimvastid zawiera sorbitol (E 420)

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcynylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub torsade de pointes, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną.

Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse reactions*) należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
---	--

Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Nieznana	Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Nieznana	Koszmary senne Pobudzenie Splatanie Lęk Bezsennaś Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona) Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyst często Nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko Nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsiarne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbyst często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszone łaknienie
Często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Nieznana	Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Choroba Parkinsona (nasilenie)
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Szttywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
Nieznana	Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Nieznana	Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Szttywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Szttywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergiczných z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia.

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach

bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylcholine, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylcholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej

1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylcholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10-24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wieloośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano a priori jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
Kryterium oceny odpowiedzi	Rywastygmina 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rywastygmina 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5

Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Populacja ITT - LOCF	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnie wartości wyjściowe ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	3,54 ¹		nd	
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	<0,001 ¹		<0,001 ²	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategorialną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 ¹		2,09 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	

Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 ¹		2,14 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36% $\pm$ 13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ^{14}C , wydalanie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie $C_{\max}$ rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości $C_{\max}$ i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości $C_{\max}$ i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/słuzówki wywołane przez rywastygminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana)

Aromat mięty pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol)

Krospowidon

Wapnia krzemian

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 x 1 (tylko dla 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletki w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Aluminium/PVC i folia zdzieralna PET/Aluminium) w pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

14 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/026

28 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/027

30 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/028

56 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/029

60 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/030

112 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/032

30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/033
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/034
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/035
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/037
30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/038
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/039
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/040
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/042
30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/043
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/044
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/045
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/046

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 styczeń 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy podlegający ograniczeniom z przepisu lekarza (patrz: Aneks I Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK I ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Blistery:

14 kapsułek twardych

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{ logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 kapsulek twardych: EU/1/09/525/001

28 kapsulek twardych: EU/1/09/525/002

30 kapsulek twardych: EU/1/09/525/003

56 kapsulek twardych: EU/1/09/525/004

60 kapsulek twardych: EU/1/09/525/005

112 kapsulek twardych: EU/1/09/525/006

200 kapsulek twardych: EU/1/09/525/047

250 kapsulek twardych: EU/1/09/525/007

13. NUMER SERII

Lot

Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 1,5 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

(tylko na etykiecie na pudełku)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

(tylko na etykiecie na pudełku)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK I ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 3 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Bliстер:

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i dla niedostępnym dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot
Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 3 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

(tylko na etykiecie na pudełku)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN
NN

(tylko na etykiecie na pudełku)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK I ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 4,5 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Blistery:

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot
Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 4,5 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

(tylko na etykiecie na pudełku)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN
NN

(tylko na etykiecie na pudełku)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK I ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 6 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Bliстер:

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot
Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 6 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

(tylko na etykiecie na pudełku)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN
NN

(tylko na etykiecie na pudełku)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

14 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

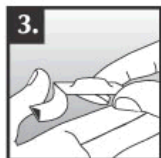
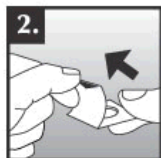
Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.

2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.

3. Wyjąć tabletkę na dłoń.

4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/026
28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/027
30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/028
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/029
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/030
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/031

13. NUMER SERII

Lot

Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 1,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Oderwać.
2. Zedrzeć.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 3 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

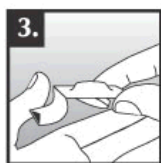
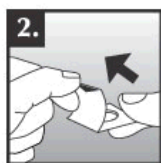
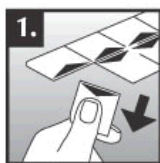
Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.

2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.

3. Wyjąć tabletkę na dłoń.

4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/032
30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/033
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/034
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/035
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/036

13. NUMER SERII

Lot

Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Oderwać.
2. Zedrzeć.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 4,5 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

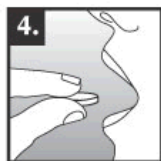
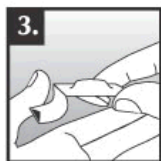
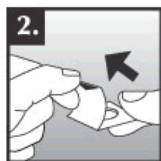
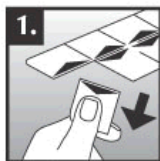
Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.

2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.

3. Wyjąć tabletkę na dłoń.

4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/037
30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/038
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/039
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/040
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/041

13. NUMER SERII

Lot

Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 4,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Oderwać.
2. Zedrzeć.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 6 mg rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

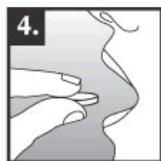
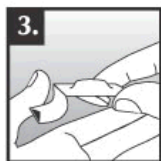
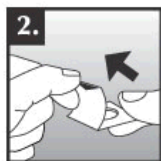
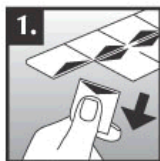
Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.

2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.

3. Wyjąć tabletkę na dłoń.

4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym niedostępnym i dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP = termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/042
30 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/043
56 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/044
60 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/045
112 x 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/046

13. NUMER SERII

Lot

Lot = numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nimvastid 6 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA
{logo podmiotu odpowiedzialnego KRKA, d.d., Novo mesto }

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1. Oderwać.
2. Zedrzeć.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde
Nimvastid 3 mg kapsułki twarde
Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde
Nimvastid 6 mg kapsułki twarde
rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nimvastid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nimvastid
3. Jak stosować lek Nimvastid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nimvastid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nimvastid i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Nimvastid jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub otępieniem spowodowanym chorobą Parkinsona dochodzi do obumarcia pewnych komórek w mózgu, co powoduje zmniejszenie stężenia neuroprzekaźnika acetylocholino (substancji umożliwiającej komunikowanie się komórek nerwowych między sobą). Działanie rywastygminy polega na blokowaniu enzymów powodujących rozpad acetylocholino: acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy. Blokując działanie tych enzymów Nimvastid umożliwia zwiększenie stężenia acetylocholino w mózgu, co pomaga w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera i otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Nimvastid jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanie ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, postępującą chorobą mózgu, która wywołuje stopniowe zaburzenia pamięci, zdolności intelektualnych i zachowania. Kapsułki i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą być również stosowane w leczeniu otępienia u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nimvastid

Kiedy nie stosować leku Nimvastid

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancja czynna leku Nimvastid) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrzenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Nimvastid.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Nimvastid należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby serca, takie jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT stwierdzone w rodzinie, *torsade de pointes*, lub niski poziom potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Nimvastid u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Nimvastid a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Nimvastid nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Nimvastid może wpływać na działanie leków przeciwocholinergiczych (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Leku Nimvastid nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem używanym w łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Nimvastid zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Nimvastid może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy Nimvastid jest stosowany razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy Nimvastid jest stosowany razem z innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca lub układ przewodzący serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy dokonać oceny korzyści ze stosowania leku Nimvastid względem możliwych działań leku na nienarodzone dziecko. Nimvastid nie powinien być stosowany w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Nimvastid.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Nimvastid może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

3. Jak stosować lek Nimvastid

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Nimvastid należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6,0 mg dwa razy na dobę.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Pacjenci stosujący ten lek

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Nimvastid.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Nimvastid należy przyjmować dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z jedzeniem.
- Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem.
- Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nimvastid

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Nimvastid, należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Nimvastid, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

Pominięcie zastosowania leku Nimvastid

W razie pominięcia dawki leku Nimvastid, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Pocenie się
- Ból głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Zmniejszony apetyt
- Koszmary senne

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadki
- Zmiany w pracy wątroby

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego - krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki - do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów - takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)

- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca
- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Pacjenci z otępieniem i chorobą Parkinsona

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów - takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nieregularne bicie serca i słaba kontrola nad ruchami

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Inne działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastrów, które mogą również wystąpić po zażyciu kapsułek twardych:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Gorączka
- Ciężkie splątanie
- Nietrzymanie moczu (niezdolność do właściwego utrzymania moczu)

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nadmierna ruchliwość (wysoki stopień aktywności, niepokój)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcja alergiczna w miejscu nalepienia, taka jak pęcherze lub stan zapalny skóry

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nimvastid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nimvastid

- Substancją czynną leku jest wodorowinian rywastygminy.
Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg lub 6 mg rywastygminy.
- Pozostałe składniki leku Nimvastid 1,5 mg kapsułki to celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian we wnętrzu kapsułki i tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172) i żelatyna w otoczce kapsułki.
- Pozostałe składniki leku Nimvastid 3 mg, 4,5 mg i 6 mg kapsułki to celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian we wnętrzu kapsułki i tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172) i żelatyna w otoczce kapsułki.

Jak wygląda lek Nimvastid i co zawiera opakowanie

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch żółtych cylindrycznych części.

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch pomarańczowych cylindrycznych części.

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch brązowawoczerwonych cylindrycznych części.

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch cylindrycznych części: brązowawoczerwonej i pomarańczowej.

Blistry (folia PVC/PVDC/Aluminium):

Dostępne są opakowania zawierające 14 (tylko dla dawki 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w blistrach, w pudełku.

Pojemnik HDPE:

Dostępne są opakowania zawierające 200 lub 250 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nimvastid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nimvastid
3. Jak stosować lek Nimvastid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nimvastid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nimvastid i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Nimvastid jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub otępieniem spowodowanym chorobą Parkinsona dochodzi do obumarcia pewnych komórek w mózgu, co powoduje zmniejszenie stężenia neuroprzekaźnika acetylocholino (substancji umożliwiającej komunikowanie się komórek nerwowych między sobą). Działanie rywastygminy polega na blokowaniu enzymów powodujących rozpad acetylocholino: acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy. Blokując działanie tych enzymów Nimvastid umożliwia zwiększenie stężenia acetylocholino w mózgu, co pomaga w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera i otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Nimvastid jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanie ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, postępującą chorobą mózgu, która wywołuje stopniowe zaburzenia pamięci, zdolności intelektualnych i zachowania. Kapsułki i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą być również stosowane w leczeniu otępienia u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nimvastid

Kiedy nie stosować leku Nimvastid

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancję czynną leku Nimvastid) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Nimvastid.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Nimvastid należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby serca, takie jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT stwierdzone w rodzinie, *torsade de pointes*, lub niski poziom potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Nimvastid u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Nimvastid a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Nimvastid nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Nimvastid może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznych (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Leku Nimvastid nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem używanym w łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Nimvastid zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Nimvastid może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy Nimvastid jest stosowany razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy Nimvastid jest stosowany razem z innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca lub układ przewodzący serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy dokonać oceny korzyści ze stosowania leku Nimvastid względem możliwych działań leku na nienarodzone dziecko. Nimvastid nie powinien być stosowany w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Nimvastid.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Nimvastid może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

Nimvastid zawiera sorbitol (E 420)

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Ten lek zawiera 0,00525 mg sorbitolu w każdej tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 1,5 mg.

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Ten lek zawiera 0,0105 mg sorbitolu w każdej tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 3 mg.

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Ten lek zawiera 0,01575 mg sorbitolu w każdej tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 4,5 mg.

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Ten lek zawiera 0,021 mg sorbitolu w każdej tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o mocy 6 mg.

3. Jak stosować lek Nimvastid

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Nimvastid należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6,0 mg dwa razy na dobę.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na dłużej niż trzy, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

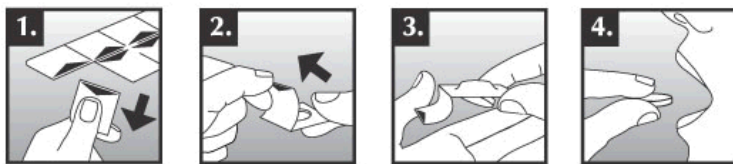
Pacjenci stosujący ten lek

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Nimvastid.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Nimvastid należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Jama ustna powinna być pusta przed zażyciem tabletki.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej leku Nimvastid są delikatne. Nie należy ich naciskać przez opakowanie, ponieważ może to spowodować ich uszkodzenie. Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi. Aby wyjąć tabletkę z opakowania należy postępować następująco:

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.

4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Tabletka ulega szybko rozpadowi w ustach, następnie można ją połknąć bez popijania wodą. Jama ustna powinna być pusta przed umieszczeniem tabletki na języku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nimvastid

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Nimvastid, należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Nimvastid, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

Pominięcie zastosowania leku Nimvastid

W razie pominięcia dawki leku Nimvastid, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Pocenie się
- Ból głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Zmniejszony apetyt
- Koszmary senne

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadki

- Zmiany w pracy wątroby

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego - krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki - do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów - takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca
- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Pacjenci z otępieniem i chorobą Parkinsona

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

Niezbędnie często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nieregularne bicie serca i słaba kontrola nad ruchami

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Inne działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu rywastygminy w postaci plastrów, które mogą również wystąpić po zażyciu tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Gorączka
- Ciężkie splątanie
- Nietrzymanie moczu (niezdolność do właściwego utrzymania moczu)

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nadmierna ruchliwość (wysoki stopień aktywności, niepokój)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcja alergiczna w miejscu nalepiania, taka jak pęcherze lub stan zapalny skóry

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nimvastid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nimvastid

- Substancją czynną leku jest wodorowinian rywastygminy.
Każda tabletkę ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg lub 6 mg rywastygminy.
- Pozostałe składniki to mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana), aromat mięty pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol), krospowidon, wapnia krzemian, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Nimvastid zawiera sorbitol (E 420)”.

Jak wygląda lek Nimvastid i co zawiera opakowanie

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są okrągłe i koloru białego.

Dostępne opakowania:

14 x 1 (tylko dla 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletki w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Aluminium/PVC i folia zdzieralna PET/Aluminium) w pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kl.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

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)

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.