ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimvastid 1,5 mg cápsulas
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.

Nimvastid 3 mg cápsulas
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.

Nimvastid 4,5 mg cápsulas
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.

Nimvastid 6 mg cápsulas
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Nimvastid 1,5 mg cápsulas
Pó branco a esbranquiçado numa cápsula com cabeça e corpo de cor amarela.

Nimvastid 3 mg cápsulas
Pó branco a esbranquiçado numa cápsula com cabeça e corpo de cor laranja.

Nimvastid 4,5 mg cápsulas
Pó branco a esbranquiçado numa cápsula com cabeça e corpo de cor vermelha acastanhada.

Nimvastid 6 mg cápsulas
Pó branco a esbranquiçado numa cápsula com cabeça de cor vermelha acastanhada e corpo de cor laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.
Tratamento sintomático da demência ligeira a moderadamente grave em doentes com doença de Parkinson idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência em diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer ou da demência associada à doença de Parkinson. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. A terapêutica com rivastigmina só deve ser

iniciada se estiver disponível um auxiliar de cuidados de saúde para vigiar regularmente a ingestão do medicamento pelo doente.

Posologia
A rivastigmina deve ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

Dose inicial
1,5 mg duas vezes por dia.

Titulação da dose
A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se esta dose for bem tolerada após um período mínimo de duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, devem ter em consideração a boa tolerância da dose em curso, e podem ser considerados após um período mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observadas reações adversas durante o tratamento (ex.: náuseas, vómitos, dor abdominal ou perda de apetite), diminuição do peso ou agravamento dos sintomas extrapiramidais (ex.: tremores) em doentes com demência associada à doença de Parkinson, poderá ser considerada a omissão de uma ou mais tomas. Se as reações adversas persistirem, a dose diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior, para a qual se observou uma boa tolerância ou poderá ser considerada a interrupção do tratamento.

Dose de manutenção
A dose eficaz é de 3 a 6 mg, duas vezes por dia. Para alcançar o máximo benefício terapêutico os doentes devem ser mantidos na dose mais elevada, para a qual se observou uma boa tolerância. A dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes por dia.

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir um benefício terapêutico para o doente. Por esta razão, o benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado numa base regular, especialmente em doentes tratados com doses inferiores a 3 mg, duas vezes por dia. Se após 3 meses de tratamento em dose de manutenção o doente não apresentar uma alteração favorável na sua taxa de declínio nos sintomas de demência, o tratamento deverá ser interrompido. A interrupção deverá também ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente.

A resposta individual à rivastigmina não pode ser prevista. Contudo, um maior efeito terapêutico foi verificado em doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado em doentes com doença de Parkinson com alucinações visuais (ver secção 5.1).
Os efeitos do tratamento não foram estudados em ensaios controlados com placebo para além de 6 meses.

Reinício da terapêutica
Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, este deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia. A titulação da dose deve então ser realizada de acordo com o acima descrito.

Compromisso renal e hepático
Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, porém, Nimvastid cápsulas pode ser utilizado nesta população de doentes desde que efetuado com monitorização apropriada (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Nimvastid na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

4.3 Contraindicações

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa rivastigmina, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A frequência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com doses mais elevadas. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, este deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia, de modo a reduzir a possibilidade de ocorrência de reações adversas (ex.: vómitos).

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Estas reações não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reações no local de aplicação se alastrarem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reação local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Titulação da dose: Foram observadas reações adversas (ex: hipertensão e alucinações em doentes com doença de Alzheimer, e agravamento dos sintomas extrapiramidais, em particular tremores, em doentes com demência associada à doença de Parkinson) pouco depois de um aumento de dose. Estes podem responder a uma redução da dose. Noutros casos, a rivastigmina foi interrompida (ver secção 4.8).

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com

fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso. Os inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina, têm sido associados a perda de peso nestes doentes. Durante a terapêutica, o peso dos doentes deve ser vigiado.

Em caso de vómitos graves associados ao tratamento com rivastigmina, deverá ser feito um ajuste de dose apropriado, tal como recomendado na secção 4.2. Alguns casos de vómitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.8). Estes acontecimentos ocorreram particularmente após incrementos de dose ou após administração de doses elevadas de rivastigmina.

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com prolongamento do intervalo QT pré-existente, ou com história familiar ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, naqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias, uma predisposição para hipocalemia ou hipomagnesemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes.* Pode também ser necessária monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

Deve tomar-se cuidado quando se utiliza rivastigmina em doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8).

A rivastigmina pode causar aumento das secreções ácidas gástricas. Deve tomar-se cuidado ao tratar doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições.

Os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com precaução em doentes com história clínica de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar obstrução urinária e convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar doentes predispostos a tais doenças.

O uso de rivastigmina não foi estudado em doentes com demência grave da doença de Alzheimer ou associada à doença de Parkinson, outros tipos de demência ou outros tipos de alteração da memória (ex.: declínio da capacidade cognitiva relacionado com a idade). Logo, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Tal como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais. Foram observados um agravamento (incluindo bradicinesia, discinesia, alterações da marcha) e um aumento na incidência ou gravidade dos tremores em doentes com demência associada à doença de Parkinson (ver secção 4.8). Estes acontecimentos levaram à interrupção da rivastigmina em alguns casos (ex.: interrupções devidas a tremores 1,7% com rivastigmina *vs*. 0% com placebo). A monitorização clínica é recomendada em caso de ocorrência destas reações adversas.

<u>Populações especiais</u>
Podem ocorrer mais reações adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). As doses recomendadas para titulação de acordo com a tolerabilidade individual devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Nimvastid pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reações adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes da dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas. A rivastigmina pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (ex. oxibutinina, tolterodina).

Foram notificados efeitos aditivos que levam a bradicardia (o que pode resultar em síncope) com o uso combinado de diferentes betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. É expectável que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados com o maior risco, mas também foram recebidas notificações de doentes que tomam outros bloqueadores beta. Por isso recomenda-se precaução quando a rivastigmina é usada concomitantemente com bloqueadores beta e também outros agentes que provocam bradicardia (ex. antiarrítmicos de classe III, antagonistas dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Dado que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos que podem induzir o prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina e moxifloxacina deve ser observada com precaução e a monitorização clínica (ECG) pode também ser necessária.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos efetuados em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

De acordo com o seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo, mediado pela butirilcolinesterase, de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Em animais, a rivastigmina e/ou metabolitos atravessam a placenta. Desconhece-se se isto ocorre em seres humanos. Não existem dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez. Nos estudos peri e pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado.
A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação
Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade
Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos (ver seção 5.3). Não são conhecidos efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose. Como consequência, a

rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por esse motivo, nos doentes com demência, que tomam rivastigmina, a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas (RA) mais vulgarmente notificadas foram efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vómitos (23%), especialmente durante a titulação da dose. Em ensaios clínicos, verificou-se que as doentes do sexo feminino são mais suscetíveis que os doentes do sexo masculino a reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

Resumo tabelado de reações adversas
As reações adversas na Tabela 1 e Tabela 2 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1 000); muito raros (<1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As seguintes reações adversas, listadas abaixo na Tabela 1, foram observadas em doentes com demência de Alzheimer tratados com rivastigmina.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Muito raros	Infeções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Frequente	Apetite diminuído
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Pesadelos
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Frequentes	Ansiedade
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremores
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Raros	*Angina pectoris*
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	

Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Raros Muito raros Muito raros Desconhecido	 Náuseas Vómitos Diarreia Dor abdominal e dispepsia Úlceras gástricas e duodenais Hemorragia gastrointestinal Pancreatite Alguns casos de vómitos graves associados a rutura esofágica (ver secção 4.4).
Afeções hepatobiliares Pouco frequentes Desconhecido	 Testes de função hepática elevados Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Raros Desconhecido	 Hiperidrose Erupção cutâneas Prurido, dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes Frequentes Pouco frequentes	 Fadiga e astenia Mal-estar Queda
Exames complementares de diagnóstico Frequentes	 Perda de peso

A Tabela 2 indica quais os efeitos indesejáveis notificados em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina cápsulas.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes Frequentes	 Diminuição do apetite Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Desconhecido	 Insónia Ansiedade Agitação Alucinações visuais Depressão Agressividade
Doenças do sistema nervoso Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes Desconhecido	 Tremores Tonturas Sonolência Cefaleias Doença de Parkinson (agravamento) Bradicinesia Discinesia Hipocinesia Rigidez em roda dentada Distonia Pleurotótono (síndrome de Pisa)

Cardiopatias Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecido	 Bradicardia Fibrilhação auricular Bloqueio auriculoventricular Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias Frequentes Pouco frequentes	 Hipertensão Hipotensão
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	 Náuseas Vómitos Diarreia Dor abdominal e dispepsia Hipersecreção salivar
Afeções hepatobiliares Desconhecido	 Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Desconhecido	 Hiperidrose Dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	 Queda Fadiga e astenia Distúrbios da marcha Marcha Parkinsónica

A Tabela 3 lista o número e a percentagem de doentes de um ensaio clínico específico de 24 semanas conduzido com rivastigmina em doentes com demência associada à doença de Parkinson com acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir um agravamento dos sintomas Parkinsonianos.

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	**Rivastigmina n (%)**	**Placebo n (%)**
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremores	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculosquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

4.9 Sobredosagem

Sintomas
A maioria dos casos de sobredosagem acidental não esteve associada a nenhuns sinais ou sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem.

A toxicidade colinérgica tem sido notificada com sintomas muscarínicos que são observados com envenenamentos moderados, tais como miose, rubor, distúrbios digestivos, incluindo dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimejamento, hipotensão e hipersecreção salivar.

Em casos mais graves podem desenvolver-se efeitos nicotínicos tais como fraqueza muscular, fasciculações, convulsões e paragem respiratória com possível desfecho fatal.

Adicionalmente existem casos pós-comercialização de tonturas, tremor, cefaleia, sonolência, estado confusional, hipertensão, alucinações e mal-estar.

Monitorização
Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vómitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens consideráveis, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03.

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, pela formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em adultos jovens e saudáveis do sexo masculino, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição

da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina, foi semelhante à inibição da AChE.

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (*Progressive Deterioration Scale*, uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças, etc.).

Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados dos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10% na PDS.

Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações diretas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

	Doentes com Resposta Clinicamente Relevante (%)			
	Intenção de Tratar		**Última Observação Realizada**	
Medição de Resposta	**Rivastigmina 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: melhoria de pelo menos 4 pontos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: melhoria	29***	18	32***	19
PDS: melhoria de pelo menos 10%	26***	17	30***	18
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaios clínicos na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada num ensaio principal de 24 semanas, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo e na sua extensão de 24 semanas de fase aberta. Os doentes envolvidos neste estudo obtiveram uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas

escalas independentes que foram avaliadas em intervalos regulares durante um período de 6 meses de tratamento, como é demonstrado em baixo na Tabela 5: a ADAS-Cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinician´s Global Impression of Change*).

Tabela 5

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmina**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + população RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Valor basal médio ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada	2,88[1]		n/a	
Valor de p versus placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
ITT – população LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Valor basal médio ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada	3,54[1]		n/a	
Valor de p versus placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

[1] Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
[2] Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efetuada com base no teste de van Elteren
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

Apesar do efeito terapêutico ter sido demonstrado na maioria dos doentes do ensaio, os dados sugerem que se verificou um maior efeito terapêutico no subgrupo de doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson em comparação com o placebo. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado nos doentes com alucinações visuais (ver Tabela 6).

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**
	Doentes com alucinações visuais		**Doentes sem alucinações visuais**	
ITT + população RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)

Valor basal médio ± DP	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27[1]		2,09[1]	
Valor de p versus placebo	0,002[1]		0,015[1]	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		**Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)**	
ITT – população RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Valor basal médio ± DP	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73[1]		2,14[1]	
Valor de p versus placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rivastigmina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da demência de Alzheimer e no tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A rivastigmina é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da rivastigmina com a sua enzima alvo, o aumento da biodisponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é cerca de 36%±13%. A administração de rivastigmina com alimentos retarda a absorção (tmáx) em 90 min., diminui a $C_{máx}$ e aumenta a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 30%.

Distribuição
A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume aparente de distribuição da ordem de 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformação
A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro* não é esperada interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas dos citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da

rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Eliminação
A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de 14C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que o uso de nicotina aumenta a depuração oral de rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n = 75 fumadores e 549 não fumadores) a tomar doses de rivastigmina cápsula oral até 12 mg/dia.

Populações especiais

Pessoas idosas
Enquanto a biodisponibilidade da rivastigmina é maior nos voluntários saudáveis idosos do que em jovens, os estudos em doentes com Alzheimer entre os 50 e os 92 anos não demonstraram nenhuma alteração na biodisponibilidade com a idade.

Compromisso hepático
A $C_{máx}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60% mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com disfunção hepática ligeira a moderada, do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal
A $C_{máx}$ e a AUC da rivastigmina foram mais do dobro em indivíduos com disfunção renal moderada, em comparação com indivíduos saudáveis; no entanto, não se verificaram alterações na $C_{máx}$ e AUC da rivastigmina em indivíduos com disfunção renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade por administração repetida em ratos, ratinhos e cães apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. Não foram atingidas as margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O principal metabolito NAP226-90 também não demonstrou potencial genotóxico.

Não se encontrou qualquer indício de carcinogenicidade nos estudos em ratinhos e ratos na dose máxima tolerada, embora a exposição à rivastigmina e seus metabolitos tenha sido inferior à exposição humana. Quando normalizada para a área de superfície corporal, a exposição à rivastigmina e seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à dose diária humana máxima recomendada de 12 mg/dia; contudo, quando comparada com a dose humana máxima, obteve-se nos animais uma dose aproximadamente 6 vezes maior.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas grávidas de ratos e coelhos não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos orais com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo da geração dos pais ou da descendência.

Foi identificado um ligeiro potencial de irritação do olho ou mucosa com rivastigmina num estudo em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula
Celulose microcristalina
Hipromelose
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Cápsula

Nimvastid 1,5 mg cápsulas
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Gelatina

Nimvastid 3 mg cápsulas
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Gelatina

Nimvastid 4,5 mg cápsulas
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Gelatina

Nimvastid 6 mg cápsulas
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Gelatina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (folha em PVC/PVDC/Al): 14 (apenas para 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ou 112 cápsulas numa caixa.
Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE): 200 ou 250 cápsulas numa caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nimvastid 1,5 mg cápsulas
14 cápsulas: EU/1/09/525/001
28 cápsulas: EU/1/09/525/002
30 cápsulas: EU/1/09/525/003
56 cápsulas: EU/1/09/525/004
60 cápsulas: EU/1/09/525/005
112 cápsulas: EU/1/09/525/006
200 cápsulas: EU/1/09/525/047
250 cápsulas: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg cápsulas
28 cápsulas: EU/1/09/525/008
30 cápsulas: EU/1/09/525/009
56 cápsulas: EU/1/09/525/010
60 cápsulas: EU/1/09/525/011
112 cápsulas: EU/1/09/525/012
200 cápsulas: EU/1/09/525/048
250 cápsulas: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg cápsulas
28 cápsulas: EU/1/09/525/014
30 cápsulas: EU/1/09/525/015
56 cápsulas: EU/1/09/525/016
60 cápsulas: EU/1/09/525/017
112 cápsulas: EU/1/09/525/018
200 cápsulas: EU/1/09/525/049
250 cápsulas: EU/1/09/525/019

Nimvastid 6 mg cápsulas
28 cápsulas: EU/1/09/525/020
30 cápsulas: EU/1/09/525/021
56 cápsulas: EU/1/09/525/022
60 cápsulas: EU/1/09/525/023
112 cápsulas: EU/1/09/525/024
200 cápsulas: EU/1/09/525/050
250 cápsulas: EU/1/09/525/025

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de maio de 2009.
Data da última renovação: 16 de janeiro de 2014.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis
Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis
Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis
Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido orodispersível contém 5,25 µg de sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido orodispersível contém 10,5 µg de sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido orodispersível contém 15,75 µg de sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido orodispersível contém 21 µg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Os comprimidos são redondos e brancos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.
Tratamento sintomático da demência ligeira a moderadamente grave em doentes com doença de Parkinson idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer ou da demência associada à doença de Parkinson. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. A terapêutica com rivastigmina só deve ser iniciada se estiver disponível um auxiliar de cuidados de saúde para vigiar regularmente a ingestão do medicamento pelo doente.

Posologia
A rivastigmina deve ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite.

O comprimido orodispersível Nimvastid deve ser colocado na boca, de forma a poder desintegrar-se rapidamente na saliva para poder ser engolido facilmente. É difícil remover o comprimido orodispersível intacto da boca. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente depois de se abrir o blister.

O comprimido orodispersível de rivastigmina é bioequivalente às cápsulas de rivastigmina, com uma velocidade e extensão de absorção semelhantes. Tem a mesma posologia e frequência de administração que as cápsulas de rivastigmina. Os comprimidos orodispersíveis de rivastigmina podem ser usados como alternativa às cápsulas de rivastigmina.

Dose inicial
1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose
A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se esta dose for bem tolerada após um período mínimo de duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, devem ter em consideraçãoa boa tolerância da dose em curso, e podem ser considerados após um período mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observadas reações adversas durante o tratamento (ex.: náuseas, vómitos, dor abdominal ou perda de apetite), diminuição do peso ou agravamento dos sintomas extrapiramidais (ex.: tremores) em doentes com demência associada à doença de Parkinson, poderá ser considerada a omissão de uma ou mais tomas. Se as reações adversas persistirem, a dose diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior para a qual se observou uma boa tolerância ou poderá ser considerada a interrupção do tratamento.

Dose de manutenção
A dose eficaz é de 3 a 6 mg, duas vezes por dia Para alcançar o máximo benefício terapêutico os doentes devem ser mantidos na dose mais elevada bem para a qual se observou uma boa tolerância. A dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes por dia.

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir um benefício terapêutico para o doente. Por esta razão, o benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado numa base regular, especialmente em doentes tratados com doses inferiores a 3 mg, duas vezes por dia. Se após 3 meses de tratamento em dose de manutenção o doente não apresentar uma alteração favorável na sua taxa de declínio nos sintomas de demência, o tratamento deverá ser interrompido. A interrupção deverá também ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente.

A resposta individual à rivastigmina não pode ser prevista. Contudo, um maior efeito terapêutico foi verificado em doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado em doentes com doença de Parkinson com alucinações visuais (ver secção 5.1).
Os efeitos do tratamento não foram estudados em ensaios controlados com placebo para além de 6 meses.

Reinício da terapêutica

Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, este deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia. A titulação da dose deve então ser realizada de acordo com o acima descrito.

Compromisso renal e hepático
Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, porém, Nimvastid comprimidos orodispersíveis pode ser utilizado nesta população de doentes desde que efetuado com monitorização apropriada (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Nimvastid na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

4.3 Contraindicações

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa rivastigmina, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A frequência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com doses mais elevadas. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, este deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia, de modo a reduzir a possibilidade de ocorrência de reações adversas (ex.: vómitos).

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Estas reações não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reações no local de aplicação se alastrarem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reação local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Titulação da dose: Foram observadas reações adversas (ex: hipertensão e alucinações em doentes com doença de Alzheimer, e agravamento dos sintomas extrapiramidais, em particular tremores, em doentes com demência associada à doença de Parkinson) pouco depois de um aumento de dose. Estes podem responder a uma redução da dose. Noutros casos, a rivastigmina foi interrompida (ver secção 4.8).

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso. Os inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina, têm sido associados a perda de peso nestes doentes. Durante a terapêutica, o peso dos doentes deve ser vigiado.

Em caso de vómitos graves associados ao tratamento com rivastigmina, deverá ser feito um ajuste de dose apropriado, tal como recomendado na secção 4.2. Alguns casos de vómitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.8). Estes acontecimentos ocorreram particularmente após incrementos de dose ou após administração de doses elevadas de rivastigmina.

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com prolongamento do intervalo QT pré-existente, ou com história familiar ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, naqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias, uma predisposição para hipocalemia ou hipomagnesemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes.* Pode também ser necessária monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

Deve tomar-se cuidado quando se utiliza rivastigmina em doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8).

A rivastigmina pode causar aumento das secreções ácidas gástricas. Deve tomar-se cuidado ao tratar doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições.

Os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com precaução em doentes com história clínica de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar obstrução urinária e convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar doentes predispostos a tais doenças.

O uso de rivastigmina não foi estudado em doentes com demência grave da doença de Alzheimer ou associada à doença de Parkinson, outros tipos de demência ou outros tipos de alteração da memória (ex.: declínio da capacidade cognitiva relacionado com a idade). Logo, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Tal como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais. Foram observados um agravamento (incluindo bradicinesia, discinesia, alterações da marcha) e um aumento na incidência ou gravidade dos tremores em doentes com demência associada à doença de Parkinson (ver secção 4.8). Estes acontecimentos levaram à interrupção da rivastigmina em alguns casos (ex.: interrupções devidas a tremores 1,7% com rivastigmina *vs*. 0% com placebo). A monitorização clínica é recomendada em caso de ocorrência destas reações adversas.

<u>Populações especiais</u>

Podem ocorrer mais reações adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). As doses recomendadas para titulação de acordo com a tolerabilidade individual devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Nimvastid pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reações adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.

Nimvastid contém sorbitol (E420)
Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.
O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes da dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas. A rivastigmina pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos anticolinérgicos (ex. oxibutinina, tolterodina).

Foram notificados efeitos aditivos que levam a bradicardia (o que pode resultar em síncope) com o uso combinado de diferentes betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. É expectável que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados com o maior risco, mas também foram recebidas notificações de doentes que tomam outros bloqueadores beta. Por isso recomenda-se precaução quando a rivastigmina é usada concomitantemente com bloqueadores beta e também outros agentes que provocam bradicardia (ex. antiarrítmicos de classe III, antagonistas dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Dado que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos que podem induzir o prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina e moxifloxacina deve ser observada com precaução e a monitorização clínica (ECG) pode também ser necessária.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos efetuados em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

De acordo com o seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo, mediado pela butirilcolinesterase, de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

<u>Gravidez</u>

Em animais, a rivastigmina e/ou metabolitos atravessam a placenta. Desconhece-se se isto ocorre em seres humanos Não existem dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez. Nos estudos peri e pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado.
A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação
Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade
Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos (ver seção 5.3). Não são conhecidos efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por esse motivo, nos doentes com demência, que tomam rivastigmina, a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas (RA) mais vulgarmente notificadas foram efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vómitos (23%), especialmente durante a titulação da dose. Em ensaios clínicos, verificou-se que as doentes do sexo feminino são mais suscetíveis que os doentes do sexo masculino a reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

Resumo tabelado das reações adversas
As reações adversas na Tabela 1 e Tabela 2 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1 000); muito raros (<1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As seguintes reações adversas, listadas abaixo na Tabela 1, foram observadas em doentes com demência de Alzheimer tratados com rivastigmina.

Tabela 1

Infeções e infestações Muito raros	 Infeções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes Frequente Desconhecido	 Anorexia Apetite diminuído Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Muito raros Desconhecido	 Pesadelos Agitação Confusão Ansiedade Insónia Depressão Alucinações Agressividade, agitação

Doenças do sistema nervoso Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes Raros Muito raros Desconhecido	 Tonturas Cefaleias Sonolência Tremores Síncope Convulsões Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson) Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias Raros Muito raros Desconhecido	 *Angina pectoris* Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia) Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias Muito raros	 Hipertensão
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Raros Muito raros Muito raros Desconhecido	 Náuseas Vómitos Diarreia Dor abdominal e dispepsia Úlceras gástricas e duodenais Hemorragia gastrointestinal Pancreatite Alguns casos de vómitos graves associados a rutura esofágica (ver secção 4.4).
Afeções hepatobiliares Pouco frequentes Desconhecido	 Testes de função hepática elevados Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Raros Desconhecido	 Hiperidrose Erupção cutâneas Prurido, dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes Frequentes Pouco frequentes	 Fadiga e astenia Mal-estar Queda
Exames complementares de diagnóstico Frequentes	 Perda de peso

A Tabela 2 indica quais os efeitos indesejáveis notificados em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes Frequentes	 Diminuição do apetite Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes	 Insónia

Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Desconhecido	Ansiedade Agitação Alucinações visuais Depressão Agressividade
Doenças do sistema nervoso Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes Desconhecido	 Tremores Tonturas Sonolência Cefaleias Doença de Parkinson (agravamento) Bradicinesia Discinesia Hipocinesia Rigidez em roda dentada Distonia Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecido	 Bradicardia Fibrilhação auricular Bloqueio auriculoventricular Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias Frequentes Pouco frequentes	 Hipertensão Hipotensão
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	 Náuseas Vómitos Diarreia Dor abdominal e dispepsia Hipersecreção salivar
Afeções hepatobiliares Desconhecido	 Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Desconhecido	 Hiperidrose Dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	 Queda Fadiga e astenia Distúrbios da marcha Marcha Parkinsónica

A Tabela 3 lista o número e a percentagem de doentes de um ensaio clínico específico de 24 semanas conduzido com rivastigmina em doentes com demência associada à doença de Parkinson com acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir um agravamento dos sintomas Parkinsonianos.

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem refletir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	**Rivastigmina n (%)**	**Placebo n (%)**
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)

Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremores	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculosquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas
A maioria dos casos de sobredosagem acidental não esteve associada a nenhuns sinais ou sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina24 horas após a sobredosagem.

A toxicidade colinérgica tem sido notificada com sintomas muscarínicos que são observados com envenenamentos moderados, tais como miose, rubor, distúrbios digestivos, incluindo dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimejamento, hipotensão e hipersecreção salivar.

Em casos mais graves podem desenvolver-se efeitos nicotínicos tais como fraqueza muscular, fasciculações, convulsões e paragem respiratória com possível desfecho fatal.

Adicionalmente existem casos pós-comercialização de. tonturas, tremor, cefaleia, sonolência, estado confusional, hipertensão alucinações e mal-estar.

Monitorização
Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vómitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens consideráveis, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, pela formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em adultos jovens e saudáveis do sexo masculino, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina, foi semelhante à inibição da AChE.

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (*Progressive Deterioration Scale*, uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças, etc.).

Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados dos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10% na PDS.

Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações diretas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

	Doentes com Resposta Clinicamente Relevante (%)			
	Intenção de Tratar		**Última Observação Realizada**	
Medição de Resposta	**Rivastigmina 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**

ADAS-Cog: melhoria de pelo menos 4 pontos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: melhoria	29***	18	32***	19
PDS: melhoria de pelo menos 10%	26***	17	30***	18
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaios clínicos na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada num ensaio principal de 24 semanas, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo e na sua extensão de 24 semanas de fase aberta. Os doentes envolvidos neste estudo obtiveram uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes que foram avaliadas em intervalos regulares durante um período de 6 meses de tratamento, como é demonstrado em baixo na Tabela 5: a ADAS-Cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinician´s Global Impression of Change*).

Tabela 5

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmina**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + população RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Valor basal médio ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada	2,88[1]		n/a	
Valor de p versus placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
ITT – população LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Valor basal médio ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada	3,54[1]		n/a	
Valor de p versus placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

[1] Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

[2] Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efetuada com base no teste de van Elteren
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

Apesar do efeito terapêutico ter sido demonstrado na maioria dos doentes do ensaio, os dados sugerem que se verificou um maior efeito terapêutico no subgrupo de doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson em comparação com o placebo. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado nos doentes com alucinações visuais (ver Tabela 6).

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**
	Doentes com alucinações visuais		**Doentes sem alucinações visuais**	
ITT + população RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Valor basal médio ± DP	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27[1]		2,09[1]	
Valor de p versus placebo	0,002[1]		0,015[1]	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		**Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)**	
ITT – população RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Valor basal médio ± DP	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9** ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73[1]		2,14[1]	
Valor de p versus placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rivastigmina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da demência de Alzheimer e no tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O comprimido orodispersível de rivastigmina é bioequivalente às cápsulas de rivastigmina, com uma velocidade e extensão de absorção semelhantes. Os comprimidos orodispersíveis de rivastigmina podem ser usados como alternativa às cápsulas de rivastigmina.

Absorção
A rivastigmina é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da rivastigmina com a sua enzima alvo, o aumento da biodisponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é cerca de 36%±13%. A administração de rivastigmina com alimentos retarda a absorção (tmáx) em 90 min., diminui a $C_{máx}$ e aumenta a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 30%.

Distribuição
A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume aparente de distribuição da ordem de 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformação
A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro* não é esperada interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas dos citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Eliminação
A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de 14C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que o uso de nicotina aumenta a depuração oral de rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n = 75 fumadores e 549 não fumadores) a tomar doses de rivastigmina cápsula oral até 12 mg/dia.

Populações especiais

Pessoas idosas
Enquanto a biodisponibilidade da rivastigmina é maior nos voluntários saudáveis idosos do que em jovens, os estudos em doentes com Alzheimer entre os 50 e os 92 anos não demonstraram nenhuma alteração na biodisponibilidade com a idade.

Compromisso hepático
A $C_{máx}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60% mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com disfunção hepática ligeira a moderada, do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal
A $C_{máx}$ e a AUC da rivastigmina foram mais do dobro em indivíduos com disfunção renal moderada, em comparação com indivíduos saudáveis; no entanto, não se verificaram alterações na $C_{máx}$ e AUC da rivastigmina em indivíduos com disfunção renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade por administração repetida em ratos, ratinhos e cães apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. Não

foram atingidas as margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O principal metabolito NAP226-90 também não demonstrou potencial genotóxico.

Não se encontrou qualquer indício de carcinogenicidade nos estudos em ratinhos e ratos na dose máxima tolerada, embora a exposição à rivastigmina e seus metabolitos tenha sido inferior à exposição humana. Quando normalizada para a área de superfície corporal, a exposição à rivastigmina e seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à dose diária humana máxima recomendada de 12 mg/dia; contudo, quando comparada com a dose humana máxima, obteve-se nos animais uma dose aproximadamente 6 vezes maior.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas grávidas de ratos e coelhos não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos orais com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo da geração dos pais ou da descendência.

Foi identificado um ligeiro potencial de irritação do olho ou mucosa com rivastigmina num estudo em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Aroma de hortelã (óleo de hortelã-pimenta, maltodextrina de milho)
Aroma de hortelã-pimenta (maltodextrina, goma arábica, sorbitol (E420), essência de hortelã pimenta, L-mentol)
Crospovidona
Silicato de cálcio
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixas de 14x1 (apenas para 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 ou 112x1 comprimido em blister unidose perfurado (folha laminada de OPA/Al/PVC e película destacável em PET/Al).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis
14x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/026
28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/027
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/028
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/029
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/030
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis
28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/032
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/033
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/034
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/035
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis
28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/037
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/038
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/039
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/040
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis
28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/042
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/043
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/044
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/045
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/046

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de maio de 2009.
Data da última renovação: 16 de janeiro de 2014.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utlização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA PARA BLISTERS, FRASCOS E RÓTULO PARA O FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg cápsulas

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Blister:
14 cápsulas
28 cápsulas
30 cápsulas
56 cápsulas
60 cápsulas
112 cápsulas

Frasco:
200 cápsulas
250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg (só na caixa)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

(só na caixa)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

(só na caixa)

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg cápsulas

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA PARA BLISTERS, FRASCOS E RÓTULO PARA O FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 3 mg cápsulas

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Blister:
28 cápsulas
30 cápsulas
56 cápsulas
60 cápsulas
112 cápsulas

Frasco:
200 cápsulas
250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 3 mg (só na caixa)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

(só na caixa)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

(só na caixa)

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 3 mg cápsulas

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA PARA BLISTERS, FRASCOS E RÓTULO PARA O FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 4,5 mg cápsulas

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Blister:
28 cápsulas
30 cápsulas
56 cápsulas
60 cápsulas
112 cápsulas

Frasco:
200 cápsulas
250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg (só na caixa)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

(só na caixa)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

(só na caixa)

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 4,5 mg cápsulas

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA PARA BLISTERS, FRASCOS E RÓTULO PARA O FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 6 mg cápsulas

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Blister:
28 cápsulas
30 cápsulas
56 cápsulas
60 cápsulas
112 cápsulas

Frasco:
200 cápsulas
250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 6 mg (só na caixa)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

(só na caixa)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

(só na caixa)

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 6 mg cápsulas

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sorbitol (E420).
Para mais informações consultar folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

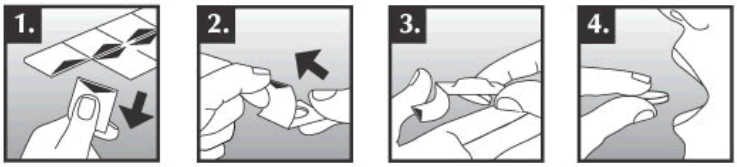
Comprimido orodispersível

14x1 comprimido orodispersível
28x1 comprimido orodispersível
30x1 comprimido orodispersível
56x1 comprimido orodispersível
60x1 comprimido orodispersível
112x1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Não manuseie os comprimidos com as mãos húmidas, pois os comprimidos podem partir-se.
1. Segure nos cantos da tira do blister e separe uma célula do blister do resto da tira rasgando cuidadosamente pelo picotado.
2. Levante o canto da película e remova a tampa completamente.
3. Deixe cair o comprimido na outra mão.
4. Coloque o comprimido na língua assim que o tiver retirado da embalagem.



Dissolva o comprimido na boca e engula-o com ou sem água.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

14x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/026
28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/027
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/028
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/029
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/030
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/031

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1. Rasgar
2. Remover

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sorbitol (E420).
Para mais informações consultar folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

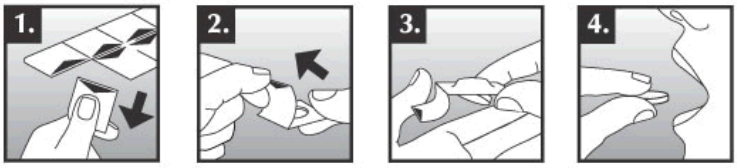
Comprimido orodispersível

28x1 comprimido orodispersível
30x1 comprimido orodispersível
56x1 comprimido orodispersível
60x1 comprimido orodispersível
112x1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Não manuseie os comprimidos com as mãos húmidas, pois os comprimidos podem partir-se.
1. Segure nos cantos da tira do blister e separe uma célula do blister do resto da tira rasgando cuidadosamente pelo picotado.
2. Levante o canto da película e remova a tampa completamente.
3. Deixe cair o comprimido na outra mão.
4. Coloque o comprimido na língua assim que o tiver retirado da embalagem.



Dissolva o comprimido na boca e engula-o com ou sem água.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/032
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/033
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/034
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/035
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/036

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

3. Rasgar
4. Remover

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sorbitol (E420).
Para mais informações consultar folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

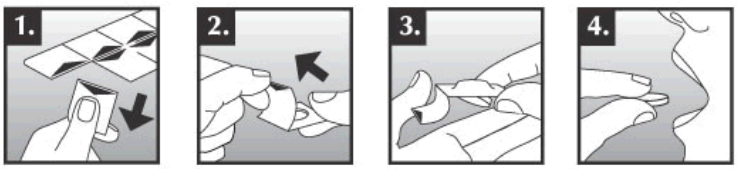
Comprimido orodispersível

28x1 comprimido orodispersível
30x1 comprimido orodispersível
56x1 comprimido orodispersível
60x1 comprimido orodispersível
112x1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Não manuseie os comprimidos com as mãos húmidas, pois os comprimidos podem partir-se.
1. Segure nos cantos da tira do blister e separe uma célula do blister do resto da tira rasgando cuidadosamente pelo picotado.
2. Levante o canto da película e remova a tampa completamente.
3. Deixe cair o comprimido na outra mão.
4. Coloque o comprimido na língua assim que o tiver retirado da embalagem.



Dissolva o comprimido na boca e engula-o com ou sem água.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/037
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/038
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/039
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/040
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/041

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

5. Rasgar
6. Remover

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sorbitol (E420).
Para mais informações consultar folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

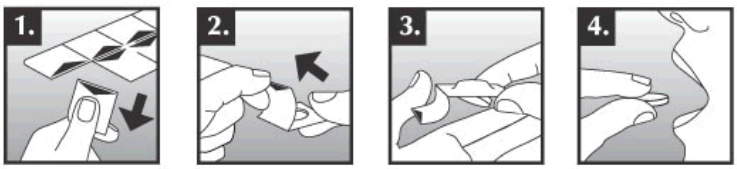
Comprimido orodispersível

28x1 comprimido orodispersível
30x1 comprimido orodispersível
56x1 comprimido orodispersível
60x1 comprimido orodispersível
112x1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Não manuseie os comprimidos com as mãos húmidas, pois os comprimidos podem partir-se.
1. Segure nos cantos da tira do blister e separe uma célula do blister do resto da tira rasgando cuidadosamente pelo picotado.
2. Levante o canto da película e remova a tampa completamente.
3. Deixe cair o comprimido na outra mão.
4. Coloque o comprimido na língua assim que o tiver retirado da embalagem.



Dissolva o comprimido na boca e engula-o com ou sem água.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

28x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/042
30x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/043
56x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/044
60x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/045
112x1 comprimido orodispersível: EU/1/09/525/046

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nimvastid 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS BLISTERS OU TIRAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis

rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

7. Rasgar
8. Remover

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Nimvastid 1,5 mg cápsulas
Nimvastid 3 mg cápsulas
Nimvastid 4,5 mg cápsulas
Nimvastid 6 mg cápsulas
rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto
1. O que é Nimvastid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nimvastid
3. Como tomar Nimvastid
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nimvastid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nimvastid e para que é utilizado

A substância ativa de Nimvastid é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer ou demência devido à doença de Parkinson, algumas células nervosas morrem no cérebro resultando em níveis baixos do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite às células nervosas comunicarem entre si). A rivastigmina funciona através do bloqueio das enzimas que degradam a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Através do bloqueio destas enzimas, o Nimvastid permite o aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer e da demência associada à doença de Parkinson.

Nimvastid utiliza-se para o tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, uma perturbação progressiva do cérebro que afeta gradualmente a memória, a capacidade intelectual e o comportamento. As cápsulas e os comprimidos orodispersíveis também podem ser utilizadas para o tratamento da demência em doentes adultos com doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Nimvastid

Não tome Nimvastid
- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa de Nimvastid), a outros derivados do carbamato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma reação da pele que se alastra para além do tamanho do adesivo transdérmico, se existir uma reação local mais intensa (tal como bolhas, inflamação da pele, inchaço) e se não melhorar no espaço de 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não tome Nimvastid.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar Nimvastid:

- se tem ou tiver tido uma doença do coração tal como batimento irregular ou lento do coração, prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QTc, *torsade de pointes*, ou tem um baixo nível de potássio ou magnésio.
- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se tem ou tiver tido a função renal comprometida.
- se tem ou tiver tido a função hepática comprometida.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vómitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vómitos ou a diarreia forem prolongados.

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico pode necessitar de o acompanhar mais regularmente enquanto está a tomar este medicamento.

Se não tomou Nimvastid durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes
Não é relevante a utilização d Nimvastid na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Nimvastid
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Nimvastid não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Nimvastid. Nimvastid pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor, tratar a doença de Parkinson ou para prevenir o enjoo em viagem).

Nimvastid não deve ser administrado ao mesmo tempo que a metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir náuseas e vómitos). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas, tais como os membros rígidos e as mãos trémulas.

Em caso de ter de se submeter a cirurgia enquanto estiver a tomar Nimvastid, deve informar o seu médico antes de lhe serem administrados anestésicos, porque Nimvastid pode potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Deve ter cuidado ao tomar Nimvastid em conjunto com beta-bloqueadores (medicamentos, tais como atenolol utilizados para tratar a tensão arterial elevada, angina e outras doenças do coração). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas como diminuição do batimento do coração (bradicardia), levando a desmaios ou perda de consciência.

Deve ter cuidado ao tomar Exelon com outros medicamentos que podem afetar o seu ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, os benefícios da utilização de Nimvastid devem ser ponderados relativamente aos possíveis efeitos no feto. Nimvastid não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com Nimvastid.

Condução de veículos e utilização de máquinas
O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos e utilizar máquinas com segurança. Nimvastid pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se sentir tonturas ou sonolência, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

3. Como tomar Nimvastid

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como começar o tratamento
O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Nimvastid mais adequada para si.
- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada é de 6,0 mg duas vezes ao dia.

O seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a fazer efeito. O seu médico irá também monitorizar o seu peso durante o tratamento.

Se não tomou Nimvastid durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Ao tomar este medicamento
- Informe a pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Nimvastid.
- Para beneficiar do seu medicamento, tome-o todos os dias.
- Tome Nimvastid duas vezes por dia, de manhã e à noite, com comida.
- Engula as cápsulas inteiras com uma bebida.
- Não abra nem esmague as cápsulas.

Se tomar mais Nimvastid do que deveria
Se tomou acidentalmente mais Nimvastid do que deveria, informe o seu médico. Pode necessitar de assistência médica. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente uma quantidade excessiva de Nimvastid tiveram enjoos (náuseas), vómitos, diarreia, pressão arterial elevada e alucinações. Podem também ocorrer batimento lento do coração e desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Nimvastid
Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Nimvastid aguarde e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Poderá ter efeitos indesejáveis com mais frequência quando inicia o seu medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis irão desaparecer gradualmente, assim que o seu organismo se habituar ao medicamento.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Tonturas

- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vómitos, diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar
- Tremores ou confusão
- Perda de apetite
- Pesadelos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)
- Dor no peito
- Erupção na pele, comichão
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)
- Pressão arterial elevada
- Infeção do trato urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Problemas com o batimento do coração tais como batimento do coração rápido ou lento
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Inflamação do pâncreas – os sintomas incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vómitos
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Vómitos muito intensos que podem levar à rutura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vómitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento irregular do coração
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)

Doentes com demência associada à doença de Parkinson
Estes doentes têm alguns efeitos indesejáveis com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos indesejáveis adicionais:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Tremores
- Desmaio
- Queda acidental

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Agitação
- Batimento do coração rápido e lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos e fraqueza muscular

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Batimento irregular do coração e controlo insuficiente dos movimentos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)

Outros efeitos indesejáveis observados com rivastigmina adesivos transdérmicos e que podem ocorrer durante o tratamento com as cápsulas:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Febre
- Confusão grave
- Incontinência urinária (incapacidade de retenção adequada de urina)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Hiperatividade (elevado nível de atividade, agitação)

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
- Reações alérgicas no local de aplicação, tais como bolhas ou pele inflamada

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência médica.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nimvastid

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nimvastid

- A substância ativa é o hidrogenotartarato de rivastigmina.
  Cada cápsula de Nimvastid 1,5 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.
  Cada cápsula de Nimvastid 3 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.
  Cada cápsula de Nimvastid 4,5 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.
  Cada cápsula de Nimvastid 6 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.
- Os outros componentes do Nimvastid 1,5 mg cápsulas são celulose microcristalina, hipromelose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio no conteúdo da cápsula e dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e gelatina na cápsula.
- Os outros componentes do Nimvastid 3 mg, 4,5 mg e 6 mg cápsulas são celulose microcristalina, hipromelose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio no conteúdo da cápsula e dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e gelatina na cápsula.

Qual o aspeto de Nimvastid e conteúdo da embalagem
As cápsulas de Nimvastid 1,5 mg, que contêm um pó branco a esbranquiçado, têm uma cabeça e corpo de cor amarela.

As cápsulas de Nimvastid 3 mg, que contêm um pó branco a esbranquiçado, têm uma cabeça e corpo de cor laranja.

As cápsulas de Nimvastid 4,5 mg, que contêm um pó branco a quase branco, têm uma cabeça e corpo de cor vermelha acastanhada.

As cápsulas de Nimvastid 6 mg, que contêm um pó branco a esbranquiçado, têm uma cabeça de cor vermelha acastanhada e corpo de cor laranja.

Blister (folha em PVC/PVDC/Al): estão disponíveis caixas de 14 (apenas para 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ou 112 cápsulas.
Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE): estão disponíveis frascos de 200 ou 250 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

Folheto informativo: Informação para o doente

Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis
Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis
Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis
Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis
rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Nimvastid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nimvastid
3. Como tomar Nimvastid
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nimvastid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nimvastid e para que é utilizado

A substância ativa de Nimvastid é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer ou demência devido à doença de Parkinson, algumas células nervosas morrem no cérebro resultando em níveis baixos do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite às células nervosas comunicarem entre si). A rivastigmina funciona através do bloqueio das enzimas que degradam a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Através do bloqueio destas enzimas, o Nimvastid permite o aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer e da demência associada à doença de Parkinson.

Nimvastid utiliza-se para o tratamento doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, uma perturbação progressiva do cérebro que afeta gradualmente a memória, a capacidade intelectual e o comportamento. As cápsulas e os comprimidos orodispersíveis também podem ser utilizadas para o tratamento da demência em doentes adultos com doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Nimvastid

Não tome Nimvastid
- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa de Nimvastid), a outros derivados do carbamato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma reação da pele que se alastra para além do tamanho do adesivo transdérmico, se existir uma reação local mais intensa (tal como bolhas, inflamação da pele, inchaço) e se não melhorar no espaço de 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não tome Nimvastid.

Advertências e precauções

- se tem ou tiver tido uma doença do coração tal como batimento irregular ou lento do coração, prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QTc, *torsade de pointes*, ou tem um baixo nível sanguíneo de potássio ou magnésio.
- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se tem ou tiver tido a função renal comprometida.
- se tem ou tiver tido a função hepática comprometida.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vómitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vómitos ou a diarreia forem prolongados.

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico pode necessitar de o acompanhar mais regularmente enquanto está a tomar este medicamento.

Se não tomou Nimvastid durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes
Não é relevante a utilização de Nimvastid na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Nimvastid
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Nimvastid não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Nimvastid. Nimvastid pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor, tratar a doença de Parkinson ou para prevenir o enjoo em viagem).

Nimvastid não deve ser administrado ao mesmo tempo que a metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir náuseas e vómitos). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas, tais como os membros rígidos e as mãos trémulas.

Em caso de ter de se submeter a cirurgia enquanto estiver a tomar Nimvastid, deve informar o seu médico antes de lhe serem administrados anestésicos, porque Nimvastid pode potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Deve ter cuidado ao tomar Nimvastid em conjunto com beta-bloqueadores (medicamentos, tais como atenolol utilizados para tratar a tensão arterial elevada, angina e outras doenças do coração). A toma conjunta destes dois medicamentos pode causar problemas como diminuição do batimento do coração (bradicardia), levando a desmaios ou perda de consciência.

Deve ter cuidado ao tomar Exelon com outros medicamentos que podem afetar o seu ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, os benefícios da utilização de Nimvastid devem ser ponderados relativamente aos possíveis efeitos no feto. Nimvastid não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com Nimvastid.

Condução de veículos e utilização de máquinas
O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos e utilizar máquinas com segurança. Nimvastid pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se sentir tonturas ou sonolência, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

Nimvastid contém sorbitol (E420)
Nimvastid 1,5 mg comprimidos orodispersíveis: Este medicamento contém 0,00525 mg de sorbitol em cada comprimido orodispersível de 1,5 mg.
Nimvastid 3 mg comprimidos orodispersíveis: Este medicamento contém 0,0105 mg de sorbitol em cada comprimido orodispersível de 3 mg.
Nimvastid 4,5 mg comprimidos orodispersíveis: Este medicamento contém 0,01575 mg de sorbitol em cada comprimido orodispersível de 4,5 mg.
Nimvastid 6 mg comprimidos orodispersíveis: Este medicamento contém 0,021 mg de sorbitol em cada comprimido orodispersível de 6 mg.

3. Como tomar Nimvastid

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

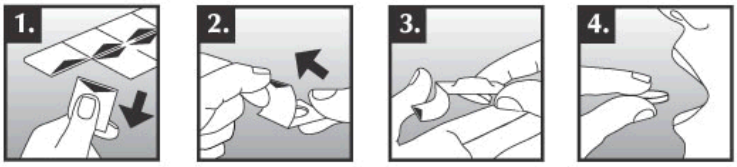
Como começar o tratamento
O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Nimvastid mais adequada para si.
- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada é de 6,0 mg duas vezes ao dia.

O seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a fazer efeito. O seu médico irá também monitorizar o seu peso durante o tratamento.

Se não tomou Nimvastid durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Ao tomar este medicamento
- Informe a pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Nimvastid.
- Para beneficiar do seu medicamento, tome-o todos os dias.
- Tome Nimvastid duas vezes por dia, uma vez com o pequeno-almoço e outra vez com o jantar. Deverá ter a boca vazia antes tomar o comprimido.

Os comprimidos orodispersíveis de Nimvastid são frágeis. Estes não devem ser empurrados através da película do blister pois pode provocar estragos no comprimido. Não manuseie os comprimidos com as mãos húmidas, pois os comprimidos podem partir-se. Retire o comprimido da embalagem da seguinte forma:
1. Segure nos cantos da tira do blister e separe uma célula do blister do resto da tira rasgando cuidadosamente pelo picotado.
2. Levante o canto da película e remova a tampa completamente.
3. Deixe cair o comprimido na outra mão.
4. Coloque o comprimido na língua assim que o tiver retirado da embalagem.



Em poucos segundos o comprimido começa a desfazer-se na boca e subsequentemente pode ser engolido com ou sem água. A boca deve estar vazia antes de colocar o comprimido na língua.

Se tomar mais Nimvastid do que deveria
Se tomou acidentalmente mais Nimvastid do que deveria, informe o seu médico. Pode necessitar de assistência médica. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente uma quantidade excessiva de Nimvastid tiveram enjoos (náuseas), vómitos, diarreia, pressão arterial elevada e alucinações. Podem também ocorrer batimento lento do coração e desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Nimvastid
Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Nimvastid, aguarde e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Poderá ter efeitos indesejáveis com mais frequência quando inicia o seu medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis irão desaparecer gradualmente, assim que o seu organismo se habituar ao medicamento.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Tonturas
- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vómitos, diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar
- Tremores ou confusão
- Perda de apetite
- Pesadelos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)
- Dor no peito
- Erupção na pele, comichão
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)
- Pressão arterial elevada
- Infeção do trato urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Problemas com o batimento do coração tais como batimento do coração rápido ou lento
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Inflamação do pâncreas – os sintomas incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vómitos
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Vómitos muito intensos que podem levar à rutura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vómitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento irregular do coração
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)

Doentes com demência associada à doença de Parkinson
Estes doentes têm alguns efeitos indesejáveis com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos indesejáveis adicionais:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Tremores
- Desmaio
- Queda acidental

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Agitação
- Batimento do coração rápido e lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos e fraqueza muscular

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Batimento irregular do coração e controlo insuficiente dos movimentos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um lado)

Outros efeitos indesejáveis observados com Nimvastid adesivos transdérmicos e que podem ocorrer durante o tratamento com os comprimidos orodispersíveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Febre
- Confusão grave

- Incontinência urinária (incapacidade de retenção adequada de urina)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Hiperatividade (elevado nível de atividade, agitação)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Reações alérgicas no local de aplicação, tais como bolhas ou pele inflamada

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência médica.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nimvastid

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Nimvastid após o prazo de validade impresso na embalagem, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nimvastid

- A substância ativa é o hidrogenotartarato de rivastigmina.
  Cada comprimido orodispersível de Nimvastid 1,5 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.
  Cada comprimido orodispersível de Nimvastid 3 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.
  Cada comprimido orodispersível de Nimvastid 4,5 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.
  Cada comprimido orodispersível de Nimvastid 6 mg contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.
- Os outros componentes são manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, aroma de hortelã (óleo de hortelã-pimenta, maltodextrina de milho), aroma de hortelã-pimenta (maltodextrina, goma arábica, sorbitol (E420), essência de hortelã pimenta, L-mentol), crospovidona, silicato de cálcio, estearato de magnésio. Ver secção 2 “Nimvastid contém sorbitol (E420)”.

Qual o aspeto de Nimvastid e conteúdo da embalagem

Os comprimidos orodispersíveis são redondos e brancos.

Estão disponíveis caixas de 14x1 (apenas para 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 ou 112x1 comprimido em blister unidose perfurado (folha laminada de OPA/Al/PVC e e película destacável em PET/Al).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.