

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigmínu.

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigmínu.

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu.

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigmínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

Biely až takmer biely prášok v kapsule so žltým viečkom a žltým telom.

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

Biely až takmer biely prášok v kapsule s oranžovým viečkom a oranžovým telom.

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly

Biely až takmer biely prášok v kapsule s hnedasto červeným viečkom a hnedasto červeným telom.

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

Biely až takmer biely prášok v kapsule s hnedasto červeným viečkom a oranžovým telom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie alebo demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou. Diagnóza sa má stanoviť v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovateľ, ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Dávkovanie

Rivastigmín sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom. Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

Začiatočná dávka

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky

Začiatočná dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša po najmenej dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti aktuálnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sa počas liečby pozorujú nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickej prospešnosti sa pacienti majú udržiavať na najvyššej dávke, ktorú dobre znášajú. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Významnejší účinok liečby sa pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zrakovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby sa nesledoval v klinických skúšaniach kontrolovaných placebom trvajúcich dlhšie ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby

Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrovanie dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií závislých

od dávky. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali, kapsuly Nimvastidu sa však môžu použiť u tejto populácie pacientov pod podmienkou dôsledného dohľadu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Nimvastidu sa netýka pediatrickej populácie v liečbe Alzheimerovej demencie.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo rivastigmin, na iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Reakcie v mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

V mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, ktorých intenzita je zvyčajne slabá až stredne silná. Tieto reakcie samé osebe nepoukazujú na senzibilizáciu. Avšak použitie náplasti s rivastigmínom môže mať za následok alergickú kontaktnú dermatitídu.

Podozrenie na alergickú kontaktnú dermatitídu má vzbudiť, ak sa reakcie v mieste aplikácie rozšíria mimo plochy pod náplastou, ak sa preukáže intenzívnejšia miestna reakcia (napr. zväčšujúci sa erytém, edém, papuly, vezikuly) a ak sa symptómy významne nezmiernia do 48 hodín od odstránenia náplasti. V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú reakcie v mieste aplikácie poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu vyvolanú náplastou s rivastigmínom a ktorí naďalej potrebujú liečbu rivastigmínom, majú prejsť na perorálne podávaný rivastigmin až po negatívnom testovaní na alergiu a pod dôsledným dohľadom lekára. Je možné, že niektorí pacienti senzibilizovaní proti rivastigmínu použitím náplasti s rivastigmínom nebudú môcť používať rivastigmin v žiadnej liekovej forme.

Po uvedení na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia o pacientoch s alergickou dermatitídou (diseminovanou) pri podávaní rivastigmínu bez ohľadu na cestu podania (perorálne, transdermálne). V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacientov a opatrovateľov je potrebné patrične poučiť.

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa rivastigmin vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibítory cholinesterázy

vrátane rivastigminu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigmínom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto príhody sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigminu.

U pacientov liečených určitými liekmi s obsahom inhibítorov cholinesterázy vrátane rivastigminu sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme. Rivastigmín môže vyvolať bradykardiu, ktorá predstavuje rizikový faktor pre výskyt torsade de pointes, predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi. U pacientov s existujúcim predĺžením QTc alebo s predĺžením QTc v rodinnej anamnéze, alebo so zvýšeným rizikom vzniku torsade de pointes sa odporúča opatrnosť; napr. u pacientov s nekompenzovaným zlyhávaním srdca, nedávnym infarktom myokardu, bradyarytmiami, predispozíciou na hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu, alebo súbežným používaním liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú predĺženie QT a/alebo torsade de pointes. Môže byť nutné klinické sledovanie (EKG) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Keď sa rivastigmín používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmín môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť retenciu moču a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigminu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmín môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové príznaky. Pozorovalo sa zhoršenie stavu (vrátane bradykinézy, dyskinézy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigminu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7% pacientov pri rivastigmine oproti 0% pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Dôsledne sa musia dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Nimvastid sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmin ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvážiť prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky a možné aditívne účinky sa rivastigmin nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami. Rivastigmin môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov (napr. oxybutinínu, tolterodínu).

Aditívne účinky vedúce k bradykardii (ktorá môže mať za následok synkopu) boli hlásené pri kombinovanom použití rôznych betablokátorov (vrátane atenololu) a rivastigminu. Predpokladá sa, že kardiovaskulárne betablokátory sa spájajú s najväčším rizikom, ale zaznamenali sa aj hlásenia o pacientoch, ktorí používali iné betablokátory. Preto je potrebné postupovať opatrne, keď sa rivastigmin kombinuje s betablokátormi a tiež s inými látkami, ktoré vyvolávajú bradykardiu (napr. antiarytmikami triedy III, blokátormi kalciových kanálov, srdcovými glykozidmi, pilokarpínom).

Keďže bradykardia predstavuje rizikový faktor výskytu torsades de pointes, kombináciu rivastigminu s liekmi, ktoré môžu vyvolať predĺženie QT alebo torsades de pointes, ako sú antipsychotiká, napr. niektoré fenotiazíny (chlórpromazín, levomepromazín), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, metadón, pentamidín a moxifloxacín, je potrebné starostlivo pozorovať a môže byť tiež potrebné klinické sledovanie (EKG).

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigminu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigminu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigminu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmin môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných zvierat rivastigmin a/alebo jeho metabolity prestupovali cez placentu. Nie je známe, či k tomu dochádza u ľudí. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigminu. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmin má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

U zvierat sa rivastigmin vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmin vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Nepozorovali sa nežiaduce účinky rivastigminu na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u potkanov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmin môže vyvolať závraty a ospalosť, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmin malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie sa zaznamenali gastrointestinálne nežiaduce reakcie (ADR) vrátane nauzey (38%) a vracania (23%), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaní sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 a tabuľke 2 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigmínom.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy Veľmi zriedkavé	Infekcie močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté Časté Neznáme	Anorexia Znížená chuť do jedenia Dehydratácia
Psychické poruchy Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté Veľmi zriedkavé Neznáme	Nočné mory Agitovanosť Zmätenosť Úzkosť Nespavosť Depresia Halucinácie Agresivita, nepokoj
Poruchy nervového systému Veľmi časté Časté Časté Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Závraty Bolesť hlavy Somnolencia Tremor Synkopa Epileptické záchvaty Extrapyramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby) Pleurotonus (Pisa syndróm)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Angína pectoris Srdcové arytmie (napr. bradykardia, átrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení a tachykardia) Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev Veľmi zriedkavé	Hypertenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Nauzea Vracanie Hnačka Bolesť brucha a dyspepsia Vredy žalúdka a dvanástnika Gastrointestinálne krvácanie Pankreatitída Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest Menej časté Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté Zriedkavé Neznáme	Hyperhidróza Exantém Pruritus, alergická dermatitída (diseminovaná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté Časté Menej časté	Únava a asténia Celková nevoľnosť Pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Časté	Pokles telesnej hmotnosti

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom vo forme kapsúl.

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy Časté Časté	Znížená chuť do jedenia Dehydratácia
Psychické poruchy Časté Časté Časté Časté Časté Neznáme	Nespavosť Úzkosť Nepokoj Zrakové halucinácie Depresia Agresivita
Poruchy nervového systému Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté Neznáme	Tremor Závraty Somnolencia Bolesť hlavy Parkinsonova choroba (zhoršenie) Bradykinéza Dyskinéza Hypokinéza Rigidita typu ozubeného kola Dystónia Pleurotonus (Pisa syndróm)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti Časté Menej časté Menej časté Neznáme	Bradykardia Fibrilácia predsiení Átrioventrikulárna blokáda Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev Časté Menej časté	Hypertenzia Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté Časté	Nauzea Vracanie Hnačka Bolesť brucha a dyspepsia Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy pečene a žlčových ciest Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté Neznáme	Hyperhidróza Alergická dermatitída (diseminovaná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Veľmi časté Časté Časté Časté	Pády Únava a asténia Porucha chôdze Parkinsonská chôdza

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi udalosťami, ktoré môžu odrážať zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonských symptómov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou	Rivastigmín n (%)	Placebo n (%)
Celkový počet sledovaných pacientov	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NU	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerná sekrécia slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Rigidita svalov	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletová stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0

Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0
----------------------------	---------	---

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom 24 hodín po predávkovaní.

Zaznamenala sa cholinergná toxicita so symptómami súvisiacimi s muskarínovým účinkom, ktoré sa pozorujú pri menej závažných otravách, napr. s miózou, návalmi horúčavy, poruchami trávenia vrátane bolesti brucha, nauzey, vracania a hnačky, bradykardiou, bronchospazmom a zvýšenou sekréciou v bronchoch, hyperhidrózou, samovoľným unikaním moču a/alebo stolice, slzením, hypotenziou a nadmerným vylučovaním slín.

V závažnejších prípadoch sa môžu vyvinúť nikotínové účinky, napr. slabosť svalov, fascikulácie, záchvaty kŕčov a zastavenie dýchania, ktoré sa môže skončiť smrťou.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli aj prípady závratov, tremoru, bolesti hlavy, somnolencie, stavu zmätenosti, hypertenzie, halucinácií a celkovej nevoľnosti.

Opatrenia

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatočná dávka 0,03 mg/kg atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmín je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmín tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojennej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigmínu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40%. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho

inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigmínu sa stanovila prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (Progressive Deterioration Scale, opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10–24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach s premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10%.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Priemerná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6–12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie je možné.

Tabuľka 4

Hodnotenie odpovede	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)			
	Úmysel liečiť		Posledné prenesené pozorovanie	
	Rivastigmín n 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmín 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10%	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii spojenej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii spojenej s Parkinsonovou chorobou sa preukázala v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov a vo fáze otvorenej extenzie trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10–24. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom dvoch nezávislých

hodnotení, ktoré sa vykonávali v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmín	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Priemerná východisková hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹			n/a
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹			n/a
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

² Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok liečby oproti placebo sa pozoroval v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	

Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre rivastigmin vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu Alzheimerovej demencie a liečbu demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rivastigmin sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigminu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36%±13%. Podanie rivastigminu s jedlom oddiali absorpciu (t_{max}) o 90 minút a zníži C_{max} a zvýši AUC približne o 30%.

Distribúcia

Väzba rivastigminu na bielkoviny je približne 40%. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdánlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformácia

Rivastigmin sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (<10%).

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva farmakokinetická interakcia s liekmi, ktoré sa metabolizujú nasledujúcimi izoenzýmami cytochrómov: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 alebo CYP2B6. Na základe zistení v sledovaniach na zvieratách sa hlavné izoenzýmy cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigminu. Celkový plazmatický klírens rivastigminu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Eliminácia

Nezmenený rivastigmin sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ¹⁴C-rivastigminu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (>90%) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1% podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochádza k akumulácii rivastigminu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Analýza farmakokinetiky populácie ukázala, že používanie nikotínu zvyšuje klírens perorálne podaného rivastigmínu o 23% u pacientov s Alzheimerovou chorobou (n=75 fajčiari a 549 nefajčiari) po dávkach rivastigmínu v perorálnych kapsulách do 12 mg/deň.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigmínu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Porucha funkcie pečene

$C_{\max}$ rivastigmínu bola približne o 60% vyššia a AUC rivastigmínu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Porucha funkcie obličiek

$C_{\max}$ a AUC rivastigmínu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; $C_{\max}$ a AUC rivastigmínu sa však nezmenili u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieračích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmín nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10^4 -krát vyššej, ako je maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny. Hlavný metabolit NAP226-90 tiež nevykazoval genotoxický potenciál.

Karcinogenita sa nedokázala v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, dosiahol sa u zvierat asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmín prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigmínu. V štúdiách so samcami a samicami potkana sa pri perorálnom podávaní rivastigmínu nepozorovali nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u generácie rodičov, ani u potomstva rodičov.

V štúdiu na králikoch sa zistil potenciál rivastigmínu vyvolávať slabé podráždenie očí/slzníc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza

Hypromelóza

Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Stearát horečnatý

Telo kapsuly

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Želatína

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Želatína

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Želatína

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (PVC/PVDC/Alu fólia): 14 (iba pre 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 alebo 112 tvrdých kapsúl v škatuľke.

HDPE obal: 200 alebo 250 tvrdých kapsúl v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

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

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

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

Nimvastid 4.5 mg tvrdé kapsuly

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

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. máj 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety

Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety

Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety

Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5,25 µg sorbitolu (E420).

Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10,5 µg sorbitolu (E420).

Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 15,75 µg sorbitolu (E420).

Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 21 µg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

Tablety sú biele a okrúhle.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie alebo demencie spojenjej s Parkinsonovou chorobou. Diagnóza sa má stanoviť v súlade s platnými smernicami. Liečba rivastigmínom sa má začať len vtedy, ak je prítomný opatrovateľ, ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom.

Dávkovanie

Rivastigmín sa má podávať dvakrát denne, s ranným a večerným jedlom.

Nimvastid orodispergovateľná tableta sa má položiť na jazyk, kde bude rýchlo rozpustená slinami, takže sa môže ľahko prehltnúť. Vybratie neporušenej orodispergovateľnej tablety z úst je obtiažne. Keďže je orodispergovateľná tableta krehká, musí sa užiť bezprostredne po otvorení blistra.

Orodispergovateľné tablety a kapsuly obsahujúce rivastigmín sú bioekvivalentné, so zhodnou rýchlosťou a rozsahom absorpcie. Orodispergovateľné tablety majú rovnaké dávkovanie a frekvenciu podávania ako kapsuly. Rivastigmín orodispergovateľné tablety sa môžu použiť ako alternatíva k rivastigmín kapsuliam.

Začiatková dávka

1,5 mg dvakrát denne.

Titrovanie dávky

Začiatková dávka je 1,5 mg dvakrát denne. Ak sa táto dávka dobre znáša po najmenej dvoch týždňoch liečby, dávku možno zvýšiť na 3 mg dvakrát denne. Následné zvýšenia na 4,5 mg a potom na 6 mg dvakrát denne majú byť tiež založené na dobrej znášanlivosti aktuálnej dávky a možno o nich uvažovať po najmenej dvoch týždňoch liečby pri tomto dávkovaní.

Ak sa počas liečby pozorujú nežiaduce reakcie (napr. nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo strata chuti do jedenia), pokles telesnej hmotnosti alebo zhoršenie extrapyramídových symptómov (napr. tremoru) u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, môžu sa zmierniť vynechaním jednej alebo viacerých dávok. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú, denná dávka sa má prechodne znížiť na predchádzajúcu dobre znášanú dávku alebo sa liečba môže ukončiť.

Udržiavacia dávka

Účinná dávka je 3 až 6 mg dvakrát denne; na dosiahnutie maximálnej terapeutickjej prospešnosti sa pacienti majú udržiavať na najvyššej dávke, ktorú dobre znášajú. Odporúčaná maximálna denná dávka je 6 mg dvakrát denne.

V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ je pre pacienta terapeuticky prospešná. Preto sa má klinická prospešnosť rivastigmínu pravidelne prehodnocovať, zvlášť ak sa pacient lieči dávkami nižšími ako 3 mg dvakrát denne. Ak sa po 3 mesiacoch liečby udržiavacou dávkou priaznivo neovplyvní rýchlosť zhoršovania symptómov demencie, liečba sa má ukončiť. Rovnako sa má zvážiť ukončenie liečby, ak už nie sú prítomné dôkazy o terapeutickom účinku.

Individuálnu odpoveď na rivastigmín nemožno predpovedať. Významnejší účinok liečby sa pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so stredne ťažkou demenciou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov s Parkinsonovou chorobou so zrakovými halucináciami (pozri časť 5.1).

Účinok liečby sa nesledoval v klinických skúšaniach kontrolovaných placebom trvajúcich dlhšie ako 6 mesiacov.

Opätovné začatie liečby

Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne. Titrovanie dávky sa má potom vykonať tak, ako je opísané vyššie.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Avšak vzhľadom na zvýšenú expozíciu u týchto populácií sa majú dôsledne dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti, pretože u pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií závislých od dávky. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali, tablety Nimvastidu sa však môžu použiť u tejto populácie pacientov pod podmienkou dôsledného dohľadu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Nimvastidu sa netýka pediatrickej populácie v liečbe Alzheimerovej demencie.

4.3 Kontraindikácie

Použitie tohto lieku je kontraindikované u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo rivastigmín, na iné karbamátové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Reakcie v mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií sa všeobecne zvyšujú pri vyšších dávkach. Ak sa liečba preruší na viac ako tri dni, má sa opätovne začať dávkou 1,5 mg dvakrát denne, aby sa znížila možnosť nežiaducich reakcií (napr. vracania).

V mieste aplikácie náplasti s rivastigmínom sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, ktorých intenzita je zvyčajne slabá až stredne silná. Tieto reakcie samé osebe nepoukazujú na senzibilizáciu. Avšak použitie náplasti s rivastigmínom môže mať za následok alergickú kontaktnú dermatitídu.

Podozrenie na alergickú kontaktnú dermatitídu má vzbudiť, ak sa reakcie v mieste aplikácie rozšíria mimo plochy pod náplastou, ak sa preukáže intenzívnejšia miestna reakcia (napr. zväčšujúci sa erytém, edém, papuly, vezikuly) a ak sa symptómy významne nezmiernia do 48 hodín od odstránenia náplasti. V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú reakcie v mieste aplikácie poukazujúce na alergickú kontaktnú dermatitídu vyvolanú náplastou s rivastigmínom a ktorí naďalej potrebujú liečbu rivastigmínom, majú prejsť na perorálne podávaný rivastigmín až po negatívnom testovaní na alergiu a pod dôsledným dohľadom lekára. Je možné, že niektorí pacienti senzibilizovaní proti rivastigmínu použitím náplasti s rivastigmínom nebudú môcť používať rivastigmín v žiadnej liekovej forme.

Po uvedení na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia o pacientoch s alergickou dermatitídou (diseminovanou) pri podávaní rivastigmínu bez ohľadu na cestu podania (perorálne, transdermálne). V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.3).

Pacientov a opatrovateľov je potrebné patrične poučiť.

Titrovanie dávky: Nežiaduce reakcie (napr. hypertenzia a halucinácie u pacientov s Alzheimerovou demenciou a zhoršovanie extrapyramídových symptómov, najmä tremoru, u pacientov s demenciou

spojenou s Parkinsonovou chorobou) sa pozorovali krátko po zvýšení dávky. Môže ich ovplyvniť zníženie dávky. V iných prípadoch sa rivastigmin vysadil (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy, napr. nauzea, vracanie a hnačka, súvisia s dávkou a môžu sa vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo pri zvýšení dávky (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie u žien. Stav pacientov s príznakmi a prejavmi dehydratácie vyvolanej dlhotrvajúcim vracaním alebo hnačkou možno upraviť intravenózne podanými tekutinami a znížením dávky alebo vysadením lieku, ak sa okamžite rozpozná a lieči. Dehydratácia môže mať závažné následky.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže znižovať telesná hmotnosť. Inhibítory cholinesterázy vrátane rivastigminu sa dávali do súvislosti so znížením hmotnosti u týchto pacientov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta.

V prípade silného vracania súvisiaceho s liečbou rivastigmínom sa musí primerane upraviť dávka, ako sa odporúča v časti 4.2. Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.8). Takéto príhody sa zjavne vyskytli najmä po zvýšení dávky alebo vysokých dávkach rivastigminu.

U pacientov liečených určitými liekmi s obsahom inhibítorov cholinesterázy vrátane rivastigminu sa môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme. Rivastigmin môže vyvolať bradykardiu, ktorá predstavuje rizikový faktor pre výskyt torsade de pointes, predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi. U pacientov s existujúcim predĺžením QTc alebo s predĺžením QTc v rodinnej anamnéze, alebo so zvýšeným rizikom vzniku torsade de pointes sa odporúča opatrnosť; napr. u pacientov s nekompenzovaným zlyhávaním srdca, nedávnym infarktom myokardu, bradyarytmiami, predispozíciou na hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu, alebo súbežným používaním liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú predĺženie QT a/alebo torsade de pointes. Môže byť nutné klinické sledovanie (EKG) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Keď sa rivastigmin používa u pacientov s dysfunkciou sinoatriového uzla alebo poruchami vedenia vzruchov (sinoatriová blokáda, átrioventrikulárna blokáda) (pozri časť 4.8), musí sa postupovať opatrne.

Rivastigmin môže vyvolať zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má sa postupovať opatrne pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika alebo u pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam.

Opatrne sa má postupovať pri predpisovaní inhibítorov cholinesterázy pacientom, ktorí majú v anamnéze astmu alebo obštrukčné ochorenie pľúc.

Cholinomimetiká môžu vyvolať alebo zosilniť retenciu moču a záchvaty kŕčov. Pri liečbe pacientov s predispozíciou k týmto ochoreniam sa odporúča opatrnosť.

Použitie rivastigminu u pacientov s ťažkou demenciou pri Alzheimerovej chorobe alebo demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa nesledovalo, preto sa použitie u týchto populácií pacientov neodporúča.

Tak ako iné cholinomimetiká, rivastigmin môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramídové príznaky. Pozorovalo sa zhoršenie stavu (vrátane bradykinézy, dyskinezy a abnormálnej chôdze) a zvýšená incidencia alebo intenzita tremoru u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.8). Tieto udalosti v niektorých prípadoch viedli k vysadeniu rivastigminu (napr. liečba sa ukončila pre tremor u 1,7% pacientov pri rivastigmine oproti 0% pri placebe). Odporúča sa klinické monitorovanie týchto nežiaducich reakcií.

Osobitné populácie pacientov

U pacientov s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2). Dôsledne sa musia dodržiavať odporúčania pre titrovanie dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali. Avšak Nimvastid sa môže používať u tejto populácie pacientov a je pri tom potrebný dôsledný dohľad.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nežiaducich reakcií a môže byť vyššia pravdepodobnosť, že ukončia liečbu pre nežiaduce reakcie.

Nimvastid obsahuje sorbitol (E420)

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rivastigmín ako inhibítor cholinesterázy môže počas anestézie zvýšiť účinky myorelaxancií succinylcholinového typu. Pri výbere anestetík sa odporúča opatrnosť. Ak je to potrebné, možno uvážiť prípadnú úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Vzhľadom na jeho farmakodynamické účinky a možné aditívne účinky sa rivastigmín nemá podávať súčasne s inými cholinomimetikami. Rivastigmín môže ovplyvniť účinnosť anticholinergných liekov (napr. oxybutinínu, tolterodínu).

Aditívne účinky vedúce k bradykardii (ktorá môže mať za následok synkopu) boli hlásené pri kombinovanom použití rôznych betablokátorov (vrátane atenololu) a rivastigmínu. Predpokladá sa, že kardiovaskulárne betablokátory sa spájajú s najväčším rizikom, ale zaznamenali sa aj hlásenia o pacientoch, ktorí používali iné betablokátory. Preto je potrebné postupovať opatrne, keď sa rivastigmín kombinuje s betablokátormi a tiež s inými látkami, ktoré vyvolávajú bradykardiu (napr. antiarytmikami triedy III, blokátormi kalciových kanálov, srdcovými glykozidmi, pilokarpínom).

Keďže bradykardia predstavuje rizikový faktor výskytu torsades de pointes, kombináciu rivastigmínu s liekmi, ktoré môžu vyvolať predĺženie QT alebo torsades de pointes, ako sú antipsychotiká, napr. niektoré fenotiazíny (chlórpromazín, levomepromazín), benzamidy (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, metadón, pentamidín a moxifloxacín, je potrebné starostlivo pozorovať a môže byť tiež potrebné klinické sledovanie (EKG).

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa nepozorovala farmakokinetická interakcia medzi rivastigmínom a digoxínom, warfarínom, diazepamom alebo fluoxetínom. Podanie rivastigmínu neovplyvňuje predĺženie protrombínového času vyvolané warfarínom. Po súčasnom podaní digoxínu a rivastigmínu sa nepozorovali nepriaznivé účinky na vedenie vzruchov v srdci.

Vzhľadom na metabolizmus rivastigmínu sú nepravdepodobné metabolické liekové interakcie, hoci rivastigmín môže inhibovať metabolizmus iných látok sprostredkovaný butyrylcholinesterázou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných zvierat rivastigmín a/alebo jeho metabolity prestupovali cez placentu. Nie je známe, či k tomu dochádza u ľudí. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rivastigmínu. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozoroval predĺžený čas gestácie. Rivastigmín má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

U zvierat sa rivastigmín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa rivastigmín vylučuje do ľudského mlieka. Preto ženy liečené rivastigmínom nemajú dojčiť.

Fertilita

Nepozorovali sa nežiaduce účinky rivastigmínu na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u potkanov.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba môže spôsobiť postupné zhoršovanie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Navyše rivastigmín môže vyvolať závraty a ospalosť, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. V dôsledku toho má rivastigmín malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto ošetrojúci lekár má pravidelne hodnotiť schopnosť pacientov s demenciou liečených rivastigmínom naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie sa zaznamenali gastrointestinálne nežiaduce reakcie (ADR) vrátane nauzey (38%) a vracania (23%), najmä počas titrácie dávky. V klinických skúšaniach sa zistilo, že pacientky boli viac náchylné na gastrointestinálne nežiaduce reakcie a na zníženie telesnej hmotnosti ako pacienti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 a tabuľke 2 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené ďalej v tabuľke 1, sú zhrnutím údajov u pacientov s Alzheimerovou demenciou liečených rivastigmínom.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy Veľmi zriedkavé	Infekcie močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté Časté Neznáme	Anorexia Znížená chuť do jedenia Dehydratácia
Psychické poruchy Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté Veľmi zriedkavé Neznáme	Nočné mory Agitovanosť Zmätenosť Úzkosť Nespavosť Depresia Halucinácie Agresivita, nepokoj

Poruchy nervového systému Veľmi časté Časté Časté Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Závraty Bolesť hlavy Somnolencia Tremor Synkopa Epileptické záchvaty Extrapyramídové symptómy (vrátane zhoršenia Parkinsonovej choroby) Pleurotonus (Pisa syndróm)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Angína pectoris Srdcové arytmie (napr. bradykardia, átrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení a tachykardia) Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Nauzea Vracanie Hnačka Bolesť brucha a dyspepsia Vredy žalúdka a dvanástnika Gastrointestinálne krvácanie Pankreatitída Niekoľko prípadov silného vracania bolo spojených s ruptúrou ezofágu (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest Menej časté Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté Zriedkavé Neznáme	Hyperhidróza Exantém Pruritus, alergická dermatitída (diseminovaná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté Časté Menej časté	Únava a asténia Celková nevoľnosť Pády
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Časté	Pokles telesnej hmotnosti

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení rivastigmínom vo forme kapsúl.

Tabuľka 2

Poruchy metabolizmu a výživy Časté Časté	Znížená chuť do jedenia Dehydratácia
---	---

Psychické poruchy Časté Časté Časté Časté Časté Neznáme	Nespavosť Úzkosť Nepokoj Zrakové halucinácie Depresia Agresivita
Poruchy nervového systému Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté Neznáme	Tremor Závraty Somnolencia Bolesť hlavy Parkinsonova choroba (zhoršenie) Bradykinéza Dyskinéza Hypokinéza Rigidita typu ozubeného kola Dystónia Pleurotonus (Pisa syndróm)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Časté Menej časté Menej časté Neznáme	Bradykardia Fibrilácia predsiení Átrioventrikulárna blokáda Syndróm chorého sínusového uzla
Poruchy ciev Časté Menej časté	Hypertenzia Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté Časté	Nauzea Vracanie Hnačka Bolesť brucha a dyspepsia Nadmerné vylučovanie slín
Poruchy pečene a žlčových ciest Neznáme	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté Neznáme	Hyperhidróza Alergická dermatitída (diseminovaná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Veľmi časté Časté Časté Časté	Pády Únava a asténia Porucha chôdze Parkinsonská chôdza

Tabuľka 3 uvádza počet a percentuálny podiel pacientov zo špecifického klinického skúšania rivastigmínu trvajúceho 24 týždňov u pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou s vopred definovanými nežiaducimi udalosťami, ktoré môžu odrážať zhoršenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Tabuľka 3

Vopred definované nežiaduce udalosti, ktoré môžu odrážať zhoršenie parkinsonských symptómov u	Rivastigmín n (%)	Placebo n (%)
---	----------------------	------------------

pacientov s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou		
Celkový počet sledovaných pacientov	362 (100)	179 (100)
Celkový počet pacientov s vopred definovanými NU	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pád	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova choroba (zhoršenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmerná sekrécia slín	5 (1,4)	0
Dyskinéza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizmus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinéza	1 (0,3)	0
Porucha pohybov	1 (0,3)	0
Bradykinéza	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystónia	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormálna chôdza	5 (1,4)	0
Rigidita svalov	1 (0,3)	0
Porucha rovnováhy	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletová stuhnutosť	3 (0,8)	0
Strnulosť	1 (0,3)	0
Porucha motorickej funkcie	1 (0,3)	0

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Väčšina prípadov náhodného predávkovania nebola spojená s klinickými prejavmi alebo príznakmi a takmer všetci pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, pokračovali v liečbe rivastigmínom 24 hodín po predávkovaní.

Zaznamenala sa cholínergná toxicita so symptómami súvisiacimi s muskarínovým účinkom, ktoré sa pozorujú pri menej závažných otravách, napr. s miózou, návalmi horúčavy, poruchami trávenia vrátane bolesti brucha, nauzey, vracania a hnačky, bradykardiou, bronchospazmom a zvýšenou sekréciou v bronchoch, hyperhidrózou, samovoľným unikaním moču a/alebo stolice, slzením, hypotenziou a nadmerným vylučovaním slín.

V závažnejších prípadoch sa môžu vyvinúť nikotínové účinky, napr. slabosť svalov, fascikulácie, záchvaty kŕčov a zastavenie dýchania, ktoré sa môže skončiť smrťou.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli aj prípady závratov, tremoru, bolesti hlavy, somnolencie, stavu zmätenosti, hypertenzie, halucinácií a celkovej nevoľnosti.

Opatrenia

Pretože rivastigmín má polčas v plazme asi 1 hodinu a trvanie inhibície acetylcholinesterázy asi 9 hodín, odporúča sa v prípadoch asymptomatického predávkovania nepodať ďalšiu dávku rivastigmínu počas nasledujúcich 24 hodín. Pri predávkovaní spojenom so silnou nauzeou a vracaním sa má zvážiť použitie antiemetík. Podľa potreby sa má podať symptomatická liečba ďalších nežiaducich reakcií.

Pri masívnom predávkovaní možno použiť atropín. Odporúča sa začiatočná dávka 0,03 mg/kg

atropíniumsulfátu podaná intravenózne, ďalšie dávky sa podávajú v závislosti od klinickej odpovede. Použitie skopolamínu ako antidota sa neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA03

Rivastigmin je inhibítor acetyl- a butyrylcholinesterázy karbamátového typu, o ktorom sa predpokladá, že uľahčuje cholinergnú neurotransmisiu spomalením rozkladu acetylcholínu uvoľňovaného funkčne neporušenými cholinergnými neurónmi. Rivastigmin tak môže mať priaznivý účinok na cholinergne sprostredkované kognitívne poruchy pri demencii spojennej s Alzheimerovou chorobou a s Parkinsonovou chorobou.

Interakcia rivastigminu s jeho cieľovými enzýmami sa zakladá na tvorbe komplexu s kovalentnou väzbou, ktorý enzýmy dočasne inaktivuje. U zdravých mladých mužov dávka 3 mg podaná perorálne zníži aktivitu acetylcholinesterázy (AChE) v mozgovomiechovom moku (CSF) v priebehu prvej 1,5 hodiny po podaní asi o 40%. Aktivita enzýmu sa vráti na pôvodné hodnoty asi 9 hodín po dosiahnutí maximálneho inhibičného účinku. U pacientov s Alzheimerovou chorobou inhibícia AChE rivastigmínom v CSF závisela od dávky až do 6 mg podávaných dvakrát denne, čo bola najvyššia skúšaná dávka. Inhibícia aktivity butyrylcholinesterázy v CSF 14 pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených rivastigmínom bola podobná ako inhibícia aktivity AChE.

Klinické skúšania pri Alzheimerovej demencii

Účinnosť rivastigminu sa stanovila prostredníctvom troch nezávislých, pre danú oblasť špecifických spôsobov hodnotenia, ktoré sa vykonávalo v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby. Patrí k nim ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, hodnotenie kognitívnych funkcií založené na výkone), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, všeobecné celkové hodnotenie pacienta lekárom, ktoré zohľadňuje údaje poskytnuté opatrovateľom) a PDS (Progressive Deterioration Scale, opatrovateľom vykonané hodnotenie činností v každodennom živote vrátane osobnej hygieny, jedenia, obliekania sa, prác v domácnosti, napr. nakupovania, zachovania schopnosti orientovať sa v prostredí, ako aj podieľania sa na činnostiach súvisiacich s financiami, atď.).

Sledovaní pacienti mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10–24.

Výsledky pacientov s klinicky významnou odpoveďou, získané v dvoch skúšaniach s premenlivým dávkovaním z celkovo troch pilotných multicentrických skúšaní trvajúcich 26 týždňov u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou sú uvedené ďalej v tabuľke 4. Klinicky významné zlepšenie v týchto skúšaniach sa *a priori* definovalo ako zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, zlepšenie CIBIC-Plus, alebo zlepšenie PDS najmenej o 10%.

V tejto tabuľke sa uvádza aj neskoršia definícia odpovede. Druhotná definícia odpovede vyžadovala zlepšenie ADAS-Cog o 4 body alebo viac, žiadne zhoršenie CIBIC-Plus a žiadne zhoršenie PDS. Priemerná skutočná denná dávka u pacientov s odpoveďou v skupine liečenej 6–12 mg, ktorí zodpovedali tejto definícii, bola 9,3 mg. Je dôležité si uvedomiť, že stupnice hodnotenia používané pri tejto indikácii sa líšia a priame porovnania výsledkov pri rôznych liečivách nie je možné.

Tabuľka 4

	Pacienti s klinicky významnou odpoveďou (%)
--	---

Hodnotenie odpovede	Úmysel liečiť		Posledné prenesené pozorovanie	
	Rivastigmín n 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmín 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: zlepšenie najmenej o 4 body	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: zlepšenie	29***	18	32***	19
PDS: zlepšenie najmenej o 10%	26***	17	30***	18
Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body, bez zhoršenia CIBIC-Plus a PDS	10*	6	12**	6

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

Klinické skúšania pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou

Účinnosť rivastigmínu pri demencii sporej s Parkinsonovou chorobou sa preukázala v multicentrickom, dvojito slepom, placebom kontrolovanom základnom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov a vo fáze otvorenej extenzie trvajúcej 24 týždňov. Pacienti zaradení do tohto klinického skúšania mali skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) 10–24. Účinnosť sa stanovila prostredníctvom dvoch nezávislých hodnotení, ktoré sa vykonávali v pravidelných intervaloch počas 6 mesiacov trvania liečby, ako ďalej ukazuje tabuľka 5: ADAS-Cog, hodnotenie kognitívnych funkcií, a celkové hodnotenie ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabuľka 5

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmín	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO populácia	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(N=165)
Priemerná východisková hodnota ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	2,88 ¹			n/a
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
ITT - LOCF populácia	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Priemerná východisková hodnota ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Upravený rozdiel v liečbe	3,54 ¹			n/a
Hodnota p oproti placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

² Priemerné údaje uvedené pre zjednodušenie, analýza kategórií vykonaná prostredníctvom van Elterenovho testu.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs); LOCF: posledné prenesené pozorovanie (Last Observation Carried Forward)

Hoci sa účinok liečby preukázal u celej populácie v klinickom skúšaní, údaje naznačujú, že väčší účinok

liečby oproti placebo sa pozoroval v podskupine pacientov so stredne ťažkou demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou. Podobne sa väčší účinok pozoroval u pacientov so zrakovými halucináciami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6

Demencia spojená s Parkinsonovou chorobou	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmín	ADAS-Cog Placebo
	Pacienti so zrakovými halucináciami		Pacienti bez zrakových halucinácií	
ITT + RDO populácia	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Priemerná východisková hodnota ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Upravený rozdiel v liečbe	4,27 ¹		2,09 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienti so stredne ťažkou demenciou (MMSE 10-17)		Pacienti s ľahkou demenciou (MMSE 18-24)	
ITT + RDO populácia	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Priemerná východisková hodnota ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Priemerná zmena po 24 týždňoch ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Upravený rozdiel v liečbe	4,73 ¹		2,14 ¹	
Hodnota p oproti placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Podľa ANCOVA s liečbou a krajinou ako faktormi a východiskovou hodnotou ADAS-Cog ako kovarianciou. Pozitívna zmena poukazuje na zlepšenie.

ITT: úmysel liečiť (Intent-To-Treat); RDO: vysledovaní pacienti, ktorí svojvoľne ukončili účasť v klinickom skúšaní (Retrieved Drop Outs)

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre rivastigmín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu Alzheimerovej demencie a liečbu demencie u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rivastigmín orodispergovateľné tablety a rivastigmín kapsuly sú bioekvivalentné, so zhodnou rýchlosťou a rozsahom absorpcie. Rivastigmín orodispergovateľné tablety sa môžu použiť ako alternatíva rivastigmín kapsulám.

Absorpcia

Rivastigmín sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1 hodinu. Následkom interakcie rivastigmínu s jeho cieľovým enzýmom je zvýšenie biologickej dostupnosti asi 1,5-krát vyššie, ako sa očakáva od zvýšenia dávky. Absolútna biologická dostupnosť po dávke 3 mg je asi 36%±13%. Podanie rivastigmínu s jedlom oddiali absorpciu (t_{max}) o 90 minút a zníži C_{max} a zvýši AUC približne o 30%.

Distribúcia

Väzba rivastigmínu na bielkoviny je približne 40%. Ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru a jeho zdanlivý distribučný objem je v rozmedzí 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformácia

Rivastigmín sa rýchlo a vo veľkom rozsahu metabolizuje (polčas v plazme je približne 1 hodina), hlavne hydrolýzou sprostredkovanou cholinesterázou na dekarbamylovaný metabolit. *In vitro* tento metabolit vykazuje minimálnu inhibíciu acetylcholinesterázy (<10%).

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva farmakokinetická interakcia s liekmi, ktoré sa metabolizujú nasledujúcimi izoenzýmami cytochrómov: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 alebo CYP2B6. Na základe zistení v sledovaniach na zvieratách sa hlavné izoenzy my cytochrómu P450 iba veľmi málo podieľajú na metabolizme rivastigmínu. Celkový plazmatický klírens rivastigmínu bol približne 130 l/hod po dávke 0,2 mg podanej intravenózne a znížil sa na 70 l/hod po dávke 2,7 mg podanej intravenózne.

Eliminácia

Nezmenený rivastigmín sa nenachádza v moči; vylučovanie metabolitov obličkami je najvýznamnejší spôsob eliminácie. Po podaní ¹⁴C-rivastigmínu bola eliminácia obličkami rýchla a v podstate úplná (>90%) v priebehu 24 hodín. Menej ako 1% podanej dávky sa vylučuje stolicou. Nedochádza k akumulácii rivastigmínu alebo dekarbamylovaného metabolitu u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Analýza farmakokinetiky populácie ukázala, že používanie nikotínu zvyšuje klírens perorálne podaného rivastigmínu o 23% u pacientov s Alzheimerovou chorobou (n=75 fajčiari a 549 nefajčiari) po dávkach rivastigmínu v perorálnych kapsulách do 12 mg/deň.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Zatiaľ čo biologická dostupnosť rivastigmínu je vyššia u starších ako u mladších zdravých dobrovoľníkov, sledovania u pacientov s Alzheimerovou chorobou, ktorí boli vo veku 50 až 92 rokov, nepreukázali zmenu biologickej dostupnosti s vekom.

Porucha funkcie pečene

C_{max} rivastigmínu bola približne o 60% vyššia a AUC rivastigmínu bolo viac ako dvojnásobné u osôb s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Porucha funkcie obličiek

C_{max} a AUC rivastigmínu boli viac ako dvojnásobné u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami; C_{max} a AUC rivastigmínu sa však nezmenili u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní potkanom, myšiam a psom sa preukázali len účinky súvisiace s vystupňovaným farmakologickým účinkom. Nepozorovala sa toxicita pre cieľové orgány. V sledovaniach na zvieratách sa pre citlivosť použitých zvieracích modelov nedosiahlo bezpečné rozmedzie expozície u ľudí.

Rivastigmín nebol mutagénny v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*, s výnimkou testu chromozómovej aberácie v ľudských periférnych lymfocytoch pri dávke 10⁴-krát vyššej, ako je

maximálna klinická expozícia. Mikronukleový test *in vivo* bol negatívny. Hlavný metabolit NAP226-90 tiež nevykazoval genotoxický potenciál.

Karcinogenita sa nedokázala v sledovaniach na myšiach a potkanoch pri najvyššej znášanej dávke, hoci expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom bola nižšia, ako je expozícia u ľudí. Pri prepočte na plochu povrchu tela bola expozícia rivastigmínu a jeho metabolitom približne rovnaká, ako je pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, t.j. 12 mg/deň; ak sa však porovná s najvyššou dávkou u ľudí, dosiahol sa u zvierat asi 6-násobok.

U zvierat rivastigmín prechádza cez placentu a vylučuje sa do mlieka. Sledovania s perorálnym podávaním gravidným potkanom a králikom neukázali teratogénny potenciál rivastigmínu. V štúdiách so samcami a samicami potkana sa pri perorálnom podávaní rivastigmínu nepozorovali nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u generácie rodičov, ani u potomstva rodičov.

V štúdiu na králikoch sa zistil potenciál rivastigmínu vyvolávať slabé podráždenie očí/slzníc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol

Mikrokryštalická celulóza

Hyprólóza

Aróma mäty kučeravej (silica mäty kučeravej, kukuričný maltodextrín)

Aróma mäty piepornej (maltodextrín, arabská guma, sorbitol (E420), silica mäty roľnej, levomentol)

Krospovidón

Kremičitan vápenatý

Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Alu/PVC fóliový film a PET/Alu odlupovacia fólia): 14 x 1 (iba pre 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 alebo 112 x 1 tableta v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety

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

Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety

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

Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety

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

Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. máj 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.emea.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BLISTROVÉ BALENIE A OBAL A ETIKETA NA OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

rivastigmin

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje rivastigminium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigminu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

Blister:

14 tvrdých kapsúl

28 tvrdých kapsúl

30 tvrdých kapsúl

56 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

112 tvrdých kapsúl

Obal:

200 tvrdých kapsúl

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Kapsulu prehltnite vcelku bez rozhrzenia alebo otvárania.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nimvastid 1,5 mg (iba na škatuľke)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

(iba na škatulke)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

(iba na škatulke)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BLISTROVÉ BALENIE A OBAL A ETIKETA NA OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje rivastigminium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

Blister:

28 tvrdých kapsúl

30 tvrdých kapsúl

56 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

112 tvrdých kapsúl

Obal:

200 tvrdých kapsúl

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Kapsulu prehltnite vcelku bez rozhrzenia alebo otvárania.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nimvastid 3 mg (iba na škatuľke)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

(iba na škatuľke)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

(iba na škatulke)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BLISTROVÉ BALENIE A OBAL A ETIKETA NA OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

Blister:

28 tvrdých kapsúl

30 tvrdých kapsúl

56 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

112 tvrdých kapsúl

Obal:

200 tvrdých kapsúl

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Kapsulu prehltnite vcelku bez rozhrzenia alebo otvárania.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nimvastid 4,5 mg (iba na škatuľke)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

(iba na škatul'ke)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

(iba na škatul'ke)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE BLISTROVÉ BALENIE A OBAL A ETIKETA NA OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje rivastigminium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

Blister:

28 tvrdých kapsúl

30 tvrdých kapsúl

56 tvrdých kapsúl

60 tvrdých kapsúl

112 tvrdých kapsúl

Obal:

200 tvrdých kapsúl

250 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Kapsulu prehltnite vcelku bez rozhryzenia alebo otvárania.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nimvastid 6 mg (iba na škatuľke)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

(iba na škatuľke)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

(iba na škatulke)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sorbitol (E420).

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Orodispergovateľná tableta

14 x 1 orodispergovateľná tableta
28 x 1 orodispergovateľná tableta
30 x 1 orodispergovateľná tableta
56 x 1 orodispergovateľná tableta
60 x 1 orodispergovateľná tableta
112 x 1 orodispergovateľná tableta

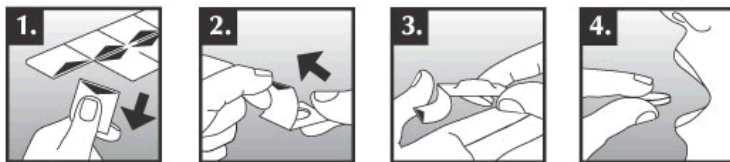
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Nechytajte tabletu vlhkými rukami, pretože sa môže rozpadnúť.

1. Uchopte blistrový strip za okraje a jemným potiahnutím pozdĺž perforácie oddelíte jednu blistrovú bunku od ostatku stripu.
2. Okraje fólie potiahnite a odlúpnite od seba.
3. Tabletú si vyklopte do dlane.
4. Čo najskôr po vyňatí z obalu si tabletu položte na jazyk.



Tabletu nechajte rozpustiť v ústach a prehltnite s vodou alebo bez vody.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Nimvastid 1,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1. Potiahni!
2. Odlúpni!

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 3 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sorbitol (E420).

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Orodispergovateľná tableta

28 x 1 orodispergovateľná tableta

30 x 1 orodispergovateľná tableta

56 x 1 orodispergovateľná tableta

60 x 1 orodispergovateľná tableta

112 x 1 orodispergovateľná tableta

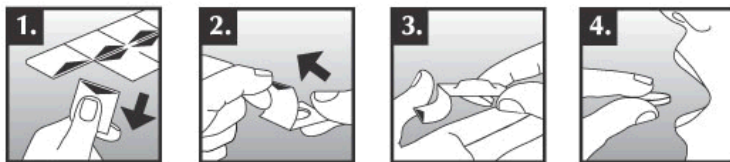
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Nechytajte tabletu vlhkými rukami, pretože sa môže rozpadnúť.

1. Uchopte blistrový strip za okraje a jemným potiahnutím pozdĺž perforácie oddeľte jednu blistrovú bunku od ostatku stripu.
2. Okraje fólie potiahnite a odlúpnite od seba.
3. Tabletú si vyklopte do dlane.
4. Čo najskôr po vyňatí z obalu si tabletu položte na jazyk.



Tabletu nechajte rozpustiť v ústach a prehltnite s vodou alebo bez vody.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Nimvastid 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1. Potiahni!
2. Odlúpni!

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 4,5 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sorbitol (E420).

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Orodispergovateľná tableta

28 x 1 orodispergovateľná tableta

30 x 1 orodispergovateľná tableta

56 x 1 orodispergovateľná tableta

60 x 1 orodispergovateľná tableta

112 x 1 orodispergovateľná tableta

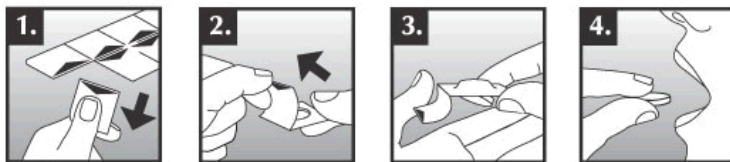
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Nechytajte tabletu vlhkými rukami, pretože sa môže rozpadnúť.

1. Uchopte blistrový strip za okraje a jemným potiahnutím pozdĺž perforácie oddeľte jednu blistrovú bunku od ostatku stripu.
2. Okraje fólie potiahnite a odlúpnite od seba.
3. Tabletú si vyklopte do dlane.
4. Čo najskôr po vyňatí z obalu si tabletu položte na jazyk.



Tabletu nechajte rozpustiť v ústach a prehltajte s vodou alebo bez vody.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

28 x 1 orodispergovateľná tableta: EU/1/09/525/037

30 x 1 orodispergovateľná tableta: EU/1/09/525/038

56 x 1 orodispergovateľná tableta: EU/1/09/525/039

60 x 1 orodispergovateľná tableta: EU/1/09/525/040

112 x 1 orodispergovateľná tableta: EU/1/09/525/041

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Nimvastid 4,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1. Potiahni!
2. Odlúpni!

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 6 mg rivastigmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sorbitol (E420).

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Orodispergovateľná tableta

28 x 1 orodispergovateľná tableta

30 x 1 orodispergovateľná tableta

56 x 1 orodispergovateľná tableta

60 x 1 orodispergovateľná tableta

112 x 1 orodispergovateľná tableta

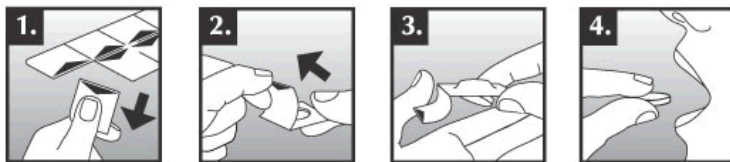
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Nechytajte tabletu vlhkými rukami, pretože sa môže rozpadnúť.

1. Uchopte blistrový strip za okraje a jemným potiahnutím pozdĺž perforácie oddeľte jednu blistrovú bunku od ostatku stripu.
2. Okraje fólie potiahnite a odlúpnite od seba.
3. Tabletú si vyklopte do dlane.
4. Čo najskôr po vyňatí z obalu si tabletu položte na jazyk.



Tabletu nechajte rozpustiť v ústach a prehltajte s vodou alebo bez vody.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Nimvastid 6 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety

rivastigmín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1. Potiahni!
2. Odlúpni!

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly
Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly
Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly
Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly
rivastigmín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nimvastid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nimvastid
3. Ako užívať Nimvastid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nimvastid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nimvastid a na čo sa používa

Liečivo v Nimvastide je rivastigmín.

Rivastigmín patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory cholinesterázy. U pacientov s Alzheimerovou demenciou alebo s demenciou vyvolanou Parkinsonovou chorobou odumierajú v mozgu určité nervové bunky, čo má za následok nízku hladinu neurotransmitera acetylcholínu (látky, ktorá umožňuje nervovým bunkám byť navzájom v spojení). Účinok rivastigmínu sa zakladá na blokovaní enzýmov, ktoré rozkladajú acetylcholín: acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy. Zablokovaním týchto enzýmov Nimvastid umožňuje zvýšenie hladiny acetylcholínu v mozgu, čo pomáha zmierniť príznaky Alzheimerovej choroby a demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou.

Nimvastid sa používa na liečbu dospelých pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou, zhoršujúcou sa chorobou mozgu, ktorá postupne postihuje pamäť, intelektuálne schopnosti a správanie. Kapsuly a orodispergovateľné tablety sa môžu použiť aj na liečbu demencie u dospelých pacientov s Parkinsonovou chorobou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nimvastid

Neužívajte Nimvastid

- ak ste alergický na rivastigmín (liečivo v Nimvastide) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte kožnú reakciu, ktorá sa rozšírila mimo plochy pod náplast'ou, keď je miestna reakcia silnejšia (napríklad pľuzgiere, zhoršujúci sa zápal kože, opuch) a keď sa reakcia nezmierni do

48 hodín od odstránenia transdermálnej náplasti.
Ak sa vás to týka, povedzte to svojmu lekárovi a neužívajte Nimvastid.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nimvastid, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste niekedy mali ochorenie srdca ako napríklad nepravidelný alebo pomalý tep srdca, predĺženie QTc, predĺženie QTc v rodinnej anamnéze, torsade de pointes, alebo ste mali nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi.
- ak máte alebo ste niekedy mali aktívny vred žalúdka.
- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti pri močení.
- ak máte alebo ste niekedy mali záchvaty kŕčov.
- ak máte alebo ste niekedy mali astmu alebo závažné ochorenie dýchacích ciest.
- ak máte alebo ste niekedy mali zhoršenú funkciu obličiek.
- ak máte alebo ste niekedy mali zhoršenú funkciu pečene.
- ak sa trasiete.
- ak máte nízku telesnú hmotnosť.
- ak máte reakcie v tráviacej sústave, napríklad nutkanie na vracanie, vracanie a hnačku. Možno budete odvodnený (stratíte príliš veľa tekutiny), ak vracanie alebo hnačka trvajú dlhšie.

Ak sa vás to týka, lekár vás počas liečby týmto liekom možno bude musieť starostlivejšie sledovať.

Keď ste neužili Nimvastid viac ako tri dni, neužívajte ďalšiu dávku, kým sa neporozprávate so svojím lekárom.

Deti a dospievajúci

Použitie Nimvastidu v liečbe Alzheimerovej choroby sa netýka detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Nimvastid

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nimvastid sa nemá podávať súčasne s inými liekmi, ktoré majú podobné účinky ako Nimvastid. Nimvastid môže ovplyvniť účinok anticholinergných liekov (liekov používaných na zmiernenie kŕčov žalúdka, liečbu Parkinsonovej choroby alebo zabránenie nevoľnosti vyvolanej cestovaním dopravnými prostriedkami).

Nimvastid sa nemá podávať súčasne s metoklopramidom (liekom používaným na zmiernenie alebo zabránenie nutkaniu na vracanie a vracaniu). Užitie týchto dvoch liekov súčasne môže vyvolať ťažkosti, napríklad meravosť končatín a chvenie rúk.

Ak sa musíte podrobiť operácii počas liečby Nimvastidom, povedzte o tom lekárovi skôr, ako vám podajú anestetikum, pretože Nimvastid môže počas anestézie zosilniť účinky niektorých liekov na uvoľnenie svalstva.

Opatrnosť je potrebná, keď sa Nimvastid užíva spolu s betablokátormi (liekmi ako atenolol, ktorými sa lieči vysoký tlak krvi, srdcová angína – angina pectoris, ako aj iné choroby srdca). Užívanie týchto dvoch liekov súčasne môže vyvolať ťažkosti, napríklad spomalenie tepu srdca (bradykardia), ktoré vedie k mdlobám alebo strate vedomia.

Opatrnosť je potrebná, keď sa Nimvastid užíva spolu s inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť váš srdcový rytmus alebo prevodový systém srdca (predĺženie QT intervalu).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so

svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, prospešnosť používania Nimvastidu sa musí zväžiť vzhľadom na možné účinky na vaše nenarodené dieťa. Nimvastid sa nemá používať počas tehotenstva, ak to nie je jednoznačne potrebné.

Počas liečby Nimvastidom nedejte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Váš lekár vám povie, či vám vaše ochorenie dovoľuje bezpečne viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Nimvastid môže hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky vyvolať závraty a ospalosť. Ak pocítite závraty alebo ospalosť, nevedzte vozidlo, neobsluhujte stroje a nevykonávajte činnosti, ktoré vyžadujú pozornosť.

3. Ako užívať Nimvastid

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako začať liečbu

Váš lekár vám povie, akú dávku Nimvastidu máte užívať.

- Liečba sa zvyčajne začína nízkou dávkou.
- Lekár vám bude dávku pomaly zvyšovať v závislosti od vašej odpovede na liečbu.
- Najvyššia dávka, ktorá sa má užívať, je 6 mg dvakrát denne.

Lekár si bude pravidelne overovať, ako u vás liek účinkuje. Lekár bude sledovať počas liečby aj vašu telesnú hmotnosť.

Ak ste neužívali Nimvastid viac ako tri dni, neužívajte ďalšiu dávku, kým sa neporozprávate so svojím lekárom.

Užívanie tohto lieku

- Povedzte svojmu opatrovateľovi, že užívate Nimvastid.
- Aby bol liek pre vás prospešný, užívajte ho každý deň.
- Užívajte Nimvastid dvakrát denne, ráno a večer pri jedle.
- Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich nápojom.
- Kapsuly neotvárajte a nedrvtite.

Ak užijete viac Nimvastidu, ako máte

Ak omylom užijete viac Nimvastidu, ako máte, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrenie. U niektorých ľudí, ktorí omylom užili príliš veľa Nimvastidu, sa vyskytlo nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, vysoký tlak krvi a halucinácie. Môže sa vyskytnúť aj pomalý tep srdca a mdloby.

Ak zabudnete užiť Nimvastid

Ak zistíte, že ste zabudli užiť dávku Nimvastidu, počkajte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa u vás môžu vyskytnúť častejšie na začiatku užívania lieku alebo keď sa vám zvýši dávka. Tieto vedľajšie účinky zvyčajne pomaly vymiznú, keď si vaše telo zvykne na liek.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Závraty
- Strata chuti do jedenia
- Ťažkosti so žalúdkom, napríklad nutkanie na vracanie alebo vracanie, hnačka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Úzkosť
- Potenie
- Bolesť hlavy
- Pálenie záhy
- Zníženie telesnej hmotnosti
- Bolesť žalúdka
- Rozrušenosť
- Únava alebo slabosť
- Celková nevoľnosť
- Tras alebo zmätenosť
- Znížená chuť do jedenia
- Nočné mory.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Depresia
- Nespavosť
- Mdloby alebo náhodné pády
- Zmeny funkcie pečene.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Bolesť na hrudi
- Vyrážky, svrbenie
- Záchvaty kŕčov
- Vredy žalúdka alebo tenkého čreva.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Vysoký tlak krvi
- Infekcia močových ciest
- Videnie vecí, ktoré nie sú (halucinácie)
- Ťažkosti so srdcovým rytmom, napríklad rýchly alebo pomalý tep srdca
- Krvácanie do tráviacej sústavy – prejavuje sa ako krv v stolici alebo pri vracaní
- Zápal podžalúdkovej žľazy – k príznakom patrí silná bolesť v hornej časti brucha, často sprevádzaná nutkaním na vracanie alebo vracaním
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia alebo vzniknú podobné príznaky – napríklad stuhnutosť svalov, ťažkosti pri vykonávaní pohybov.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Silné vracanie, ktoré môže spôsobiť natrhnutie trubice spájajúcej ústa so žalúdkom (pažeráka)
- Odvodnenie (prílišná strata tekutiny)
- Poruchy funkcie pečene (žltá koža, zožltnutie očných bielok, neobvyklé stmavnutie moču alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie, vracanie, únava a strata chuti do jedenia)

- Agresivita, nepokoj
- Nepravidelný tep srdca
- Pisa syndróm (stav zahŕňajúci mimovoľné svalové kontrakcie s abnormálnym ohýbaním tela a hlavy na jednu stranu).

Pacienti s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou

U týchto pacientov sú niektoré vedľajšie účinky častejšie. Vyskytujú sa u nich aj ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Tras
- Mdloby
- Pád spojený s úrazom.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Úzkosť
- Nepokoj
- Pomalý a rýchly tep srdca
- Nespavosť
- Nadmerné slinenie a odvodnenie
- Nenormálne pomalé alebo samovoľné pohyby
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia alebo vzniknú podobné príznaky – napríklad stuhnutosť svalov, ťažkosti pri vykonávaní pohybov a svalová slabosť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nepravidelný tep srdca a slabá kontrola pohybov.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Pisa syndróm (stav zahŕňajúci mimovoľné svalové kontrakcie s abnormálnym ohýbaním tela a hlavy na jednu stranu).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri transdermálnych náplastiach a ktoré sa môžu vyskytnúť pri tvrdých kapsulách:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Horúčka
- Ťažká zmätenosť
- Inkontinencia moču (neschopnosť dostatočne udržať moč).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Hyperaktivita (nadmerná činnosť, nepokoj).

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Alergická reakcia v mieste použitia náplasti, napríklad pľuzgiere alebo zápal kože.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, spojte sa s vaším lekárom, pretože možno potrebujete lekárske ošetrovanie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nimvastid

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nimvastid obsahuje

- Liečivo je rivastigmínium-hydrogen-tartarát.
Každá tvrdá kapsula obsahuje rivastigmínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg rivastigmínu.
- Ďalšie zložky Nimvastidu 1,5 mg tvrdé kapsuly sú mikrokryštalická celulóza, hypromelóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý, ktoré sú obsahom kapsuly a oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a želatína, z ktorých sa skladá telo kapsuly.
- Ďalšie zložky Nimvastidu 3 mg, 4,5 mg a 6 mg tvrdé kapsuly sú mikrokryštalická celulóza, hypromelóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý, ktoré sú obsahom kapsuly a oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a želatína, z ktorých sa skladá telo kapsuly.

Ako vyzerá Nimvastid a obsah balenia

Nimvastid 1,5 mg tvrdé kapsuly obsahujú biely až takmer biely prášok v kapsule so žltým viečkom a žltým telom.

Nimvastid 3 mg tvrdé kapsuly obsahujú biely až takmer biely prášok v kapsule s oranžovým viečkom a oranžovým telom.

Nimvastid 4,5 mg tvrdé kapsuly obsahujú biely až takmer biely prášok v kapsule s hnedasto červeným viečkom a hnedasto červeným telom.

Nimvastid 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú biely až takmer biely prášok v kapsule s hnedasto červeným viečkom a oranžovým telom.

Blistrové balenie (PVC/PVDC/Alu fólia): 14 (iba pre 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 alebo 112 tvrdých kapsúl v škatuľke.

HDPE obal: 200 alebo 250 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

Κύπρος

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.emea.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety
Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety
Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety
Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety
rivastigmín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nimvastid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nimvastid
3. Ako užívať Nimvastid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nimvastid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nimvastid a na čo sa používa

Liečivo v Nimvastide je rivastigmín.

Rivastigmín patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory cholinesterázy. U pacientov s Alzheimerovou demenciou alebo s demenciou vyvolanou Parkinsonovou chorobou odumierajú v mozgu určité nervové bunky, čo má za následok nízku hladinu neurotransmitera acetylcholínu (látky, ktorá umožňuje nervovým bunkám byť navzájom v spojení). Účinok rivastigmínu sa zakladá na blokovaní enzýmov, ktoré rozkladajú acetylcholín: acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy. Zablokovaním týchto enzýmov Nimvastid umožňuje zvýšenie hladiny acetylcholínu v mozgu, čo pomáha zmierniť príznaky Alzheimerovej choroby a demencie spojennej s Parkinsonovou chorobou.

Nimvastid sa používa na liečbu dospelých pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou, zhoršujúcou sa chorobou mozgu, ktorá postupne postihuje pamäť, intelektuálne schopnosti a správanie. Kapsuly a orodispergovateľné tablety sa môžu použiť aj na liečbu demencie u dospelých pacientov s Parkinsonovou chorobou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nimvastid

Neužívajte Nimvastid

- ak ste alergický na rivastigmín (liečivo v Nimvastide), alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte kožnú reakciu, ktorá sa rozšírila mimo plochy pod náplastou, keď je miestna reakcia

silnejšia (napríklad pľuzgier, zhoršujúci sa zápal kože, opuch) a keď sa reakcia nezmierni do 48 hodín od odstránenia transdermálnej náplasti.

Ak sa vás to týka, povedzte to svojmu lekárovi a neužívajte Nimvastid.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nimvastid, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste niekedy mali ochorenie srdca ako napríklad nepravidelný alebo pomalý tep srdca, predĺženie QTc, predĺženie QTc v rodinnej anamnéze, torsade de pointes, alebo ste mali nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi.
- ak máte alebo ste niekedy mali aktívny vred žalúdka.
- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti pri močení.
- ak máte alebo ste niekedy mali záchvaty kŕčov.
- ak máte alebo ste niekedy mali astmu alebo závažné ochorenie dýchacích ciest.
- ak máte alebo ste niekedy mali zhoršenú funkciu obličiek.
- ak máte alebo ste niekedy mali zhoršenú funkciu pečene.
- ak sa trasiete.
- ak máte nízku telesnú hmotnosť.
- ak máte reakcie v tráviacej sústave, napríklad nutkanie na vracanie, vracanie a hnačku. Možno budete odvodnený (stratíte príliš veľa tekutiny), ak vracanie alebo hnačka trvajú dlhšie.

Ak sa vás to týka, lekár vás počas liečby týmto liekom možno bude musieť starostlivejšie sledovať.

Keď ste neužili Nimvastid viac ako tri dni, neužívajte ďalšiu dávku, kým sa neporozprávate so svojím lekárom.

Deti a dospelávajúci

Použitie Nimvastidu v liečbe Alzheimerovej choroby sa netýka detí a dospelávajúcich.

Iné lieky a Nimvastid

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nimvastid sa nemá podávať súčasne s inými liekmi, ktoré majú podobné účinky ako Nimvastid.

Nimvastid môže ovplyvniť účinok anticholinergných liekov (liekov používaných na zmiernenie kŕčov žalúdka, liečbu Parkinsonovej choroby alebo zabránenie nevoľnosti vyvolanej cestovaním dopravnými prostriedkami).

Nimvastid sa nemá podávať súčasne s metoklopramidom (liekom používaným na zmiernenie alebo zabránenie nutkaniu na vracanie a vracaniu). Užitie týchto dvoch liekov súčasne môže vyvolať ťažkosti, napríklad mravosť končatín a chvenie rúk.

Ak sa musíte podrobiť operácii počas liečby Nimvastidom, povedzte o tom lekárovi skôr, ako vám podajú anestetikum, pretože Nimvastid môže počas anestézie zosilniť účinky niektorých liekov na uvoľnenie svalstva.

Opatrnosť je potrebná, keď sa Nimvastid užíva spolu s betablokátormi (liekmi ako atenolol, ktorými sa lieči vysoký tlak krvi, srdcová angína – angina pectoris, ako aj iné choroby srdca). Užívanie týchto dvoch liekov súčasne môže vyvolať ťažkosti, napríklad spomalenie tepu srdca (bradykardia), ktoré vedie k mdlobám alebo strate vedomia.

Opatrnosť je potrebná, keď sa Nimvastid užíva spolu s inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť váš srdcový rytmus alebo prevodový systém srdca (predĺženie QT intervalu).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, prospešnosť používania Nimvastidu sa musí zväžiť vzhľadom na možné účinky na vaše nenarodené dieťa. Nimvastid sa nemá používať počas tehotenstva, ak to nie je jednoznačne potrebné.

Počas liečby Nimvastidom nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Váš lekár vám povie, či vám vaše ochorenie dovoľuje bezpečne viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Nimvastid môže hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky vyvolať závraty a ospalosť. Ak pocítite závraty alebo ospalosť, nevedzte vozidlo, neobsluhujte stroje a nevykonávajte činnosti, ktoré vyžadujú pozornosť.

Nimvastid obsahuje sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg orodispergovateľné tablety: Tento liek obsahuje 0,00525 mg sorbitolu v každej 1,5 mg orodispergovateľnej tablete.

Nimvastid 3 mg orodispergovateľné tablety: Tento liek obsahuje 0,0105 mg sorbitolu v každej 3 mg orodispergovateľnej tablete.

Nimvastid 4,5 mg orodispergovateľné tablety: Tento liek obsahuje 0,01575 mg sorbitolu v každej 4,5 mg orodispergovateľnej tablete.

Nimvastid 6 mg orodispergovateľné tablety: Tento liek obsahuje 0,021 mg sorbitolu v každej 6 mg orodispergovateľnej tablete.

3. Ako užívať Nimvastid

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako začať liečbu

Váš lekár vám povie, akú dávku Nimvastidu máte užívať.

- Liečba sa zvyčajne začína nízkou dávkou.
- Lekár vám bude dávku pomaly zvyšovať v závislosti od vašej odpovede na liečbu.
- Najvyššia dávka, ktorá sa má užívať, je 6 mg dvakrát denne.

Lekár si bude pravidelne overovať, ako u vás liek účinkuje. Lekár bude sledovať počas liečby aj vašu telesnú hmotnosť.

Ak ste neužili Nimvastid viac ako tri dni, neužite ďalšiu dávku, kým sa neporozprávate so svojim lekárom.

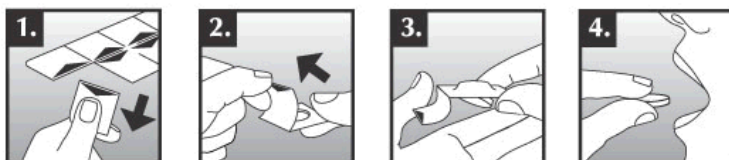
Užívanie tohto lieku

- Povedzte svojmu opatrovateľovi, že užívate Nimvastid.
- Aby bol liek pre vás prospešný, užívajte ho každý deň.
- Nimvastid užívajte dvakrát denne pri jedle (pri raňajkách a pri večeri). Vaše ústa majú byť prázdne predtým ako užijete tabletu.

Nimvastid orodispergovateľné tablety sú krehké. Nesmú sa pretláčať cez fóliu blistra, pretože sa tým môžu poškodiť. Nechytajte tabletu vlhkými rukami, pretože sa môže rozpadnúť. Tabletú vyberte z obalu nasledovne:

1. Uchopte blistrový strip za okraje a jemným potiahnutím pozdĺž perforácie oddelíte jednu blistrovú

- bunku od ostatku stripu.
- Okraje fólie potiahnite a odlúpnite od seba.
 - Tabletu si vyklopte do dlane.
 - Čo najskôr po vyňatí z obalu si tabletu položte na jazyk.



Tableta sa za pár sekúnd začne vo vašich ústach rozpadáť a vzápätí ju môžete prehltnúť bez vody. Predtým ako si tabletu položíte na jazyk by mali byť vaše ústa prázdne.

Ak užijete viac Nimvastidu, ako máte

Ak omylom užijete viac Nimvastidu, ako máte, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. U niektorých ľudí, ktorí omylom užili príliš veľa Nimvastidu, sa vyskytlo nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, vysoký tlak krvi a halucinácie. Môže sa vyskytnúť aj pomalý tep srdca a mdloby.

Ak zabudnete užiť Nimvastid

Ak zistíte, že ste zabudli užiť dávku Nimvastidu, počkajte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa u vás môžu vyskytnúť častejšie na začiatku užívania lieku alebo keď sa vám zvýši dávka. Tieto vedľajšie účinky zvyčajne pomaly vymiznú, keď si vaše telo zvykne na liek.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Závraty
- Strata chuti do jedenia
- Ťažkosti so žalúdkom, napríklad nutkanie na vracanie alebo vracanie, hnačka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Úzkosť
- Potenie
- Bolesť hlavy
- Pálenie záhy
- Zníženie telesnej hmotnosti
- Bolesť žalúdka
- Rozrušenosť
- Únava alebo slabosť
- Celková nevoľnosť
- Tras alebo zmätenosť
- Znížená chuť do jedenia
- Nočné mory.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Depresia
- Nespavosť
- Mdloby alebo náhodné pády
- Zmeny funkcie pečene.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Bolesť na hrudi
- Vyrážky, svrbenie
- Záchvaty kŕčov
- Vredy žalúdka alebo tenkého čreva.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Vysoký tlak krvi
- Infekcia močových ciest
- Videnie vecí, ktoré nie sú (halucinácie)
- Ťažkosti so srdcovým rytmom, napríklad rýchly alebo pomalý tep srdca
- Krvácanie do tráviacej sústavy – prejavuje sa ako krv v stolici alebo pri vracaní
- Zápal podžalúdkovej žľazy – k príznakom patrí silná bolesť v hornej časti brucha, často sprevádzaná nutkaním na vracanie alebo vracaním
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia alebo vzniknú podobné príznaky – napríklad stuhnutosť svalov, ťažkosti pri vykonávaní pohybov.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Silné vracanie, ktoré môže spôsobiť natrhnutie trubice spájajúcej ústa so žalúdkom (pažeráka)
- Odvodnenie (prílišná strata tekutiny)
- Poruchy funkcie pečene (žltá koža, zožltnutie očných bielok, neobvyklé stmavnutie moču alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie, vracanie, únava a strata chuti do jedenia)
- Agresivita, nepokoj
- Nepravdivý tep srdca
- Pisa syndróm (stav zahŕňajúci mimovoľné svalové kontrakcie s abnormálnym ohýbaním tela a hlavy na jednu stranu).

Pacienti s demenciou spojenou s Parkinsonovou chorobou

U týchto pacientov sú niektoré vedľajšie účinky častejšie. Vyskytujú sa u nich aj ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Tras
- Mdloby
- Pád spojený s úrazom.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Úzkosť
- Nepokoj
- Pomalý a rýchly tep srdca
- Nespavosť
- Nadmerné slinenie a odvodnenie
- Nenormálne pomalé alebo samovoľné pohyby
- Prejavy Parkinsonovej choroby sa zhoršia alebo vzniknú podobné príznaky – napríklad stuhnutosť svalov, ťažkosti pri vykonávaní pohybov a svalová slabosť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nepravidelný tep srdca a slabá kontrola pohybov.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Pisa syndróm (stav zahŕňajúci mimovoľné svalové kontrakcie s abnormálnym ohýbaním tela a hlavy na jednu stranu).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri transdermálnych náplastiach, a ktoré sa môžu vyskytnúť pri orodispergovateľných tabletách:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Horúčka
- Ťažká zmätenosť
- Inkontinencia moču (neschopnosť dostatočne udržať moč).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Hyperaktivita (nadmerná činnosť, nepokoj).

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Alergická reakcia v mieste použitia náplasti, napríklad pľuzgiere alebo zápal kože.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, spojte sa s vaším lekárom, pretože možno potrebujete lekárske ošetrovanie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nimvastid

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nimvastid obsahuje

- Liečivo je rivastigínium-hydrogen-tartarát.
Každá orodispergovateľná tableta obsahuje rivastigínium-hydrogen-tartarát v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg rivastigínu.
- Ďalšie zložky sú manitol, mikrokryštalická celulóza, hyprolóza, aróma mäty kučeravej (silica mäty kučeravej, kukuričný maltodextrín), aróma mäty piepornej (maltodextrín, arabská guma, sorbitol (E420), silica mäty roľnej, levomentol), krospovidón, kremičitan vápenatý, stearát horečnatý. Pozri časť 2 „Nimvastid obsahuje sorbitol (E420)“.

Ako vyzerá Nimvastid a obsah balenia

Orodispergovateľné tablety sú biele okrúhle tablety.

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Alu/PVC fóliový film a PET/Alu odlupovacia fólia): 14 x 1 (iba pre 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 alebo 112 x 1 tableta v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

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

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)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<https://www.emea.europa.eu>.