

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

Nimvastid 3 mg trde kapsule

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

Nimvastid 6 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogenotartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.

Nimvastid 3 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogenotartrat v količini, ki ustreza 3 mg rivastigmina.

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogenotartrat v količini, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina.

Nimvastid 6 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogenotartrat v količini, ki ustreza 6 mg rivastigmina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

Bel do skoraj bel prašek v kapsuli z rumenim pokrovčkom in rumenim telesom kapsule.

Nimvastid 3 mg trde kapsule

Bel do skoraj bel prašek v kapsuli z oranžnim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule.

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

Bel do skoraj bel prašek v kapsuli z rjavkasto rdečim pokrovčkom in rjavkasto rdečim telesom kapsule.

Nimvastid 6 mg trde kapsule

Bel do skoraj bel prašek v kapsuli z rjavkasto rdečim pokrovčkom in oranžnim telesom kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo.

Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo poskrbel, da bo bolnik redno jemal zdravila.

Odmerjanje

Bolnik mora rivastigmin jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom. Kapsule mora pogoltniti cele.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, ga lahko povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga bolnik še dobro prenaša, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseglo največjega zdravilnega učinka moramo bolnika vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od tega terapevtske koristi. Zato moramo klinično korist rivastigmina redno ocenjevati, posebno pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerki, manjšimi od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. O prekinitvi zdravljenja razmišljamo tudi takrat, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Boljši terapevtski učinek so opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Opazili so ga tudi pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso raziskovali v s placebom nadzorovanih preskušanjih, ki bi bile daljša od 6 mesecev.

Ponovni začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Ledvične ali jetrne okvare

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično ali jetrno okvaro ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število od odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso raziskali, bolniki iz te populacije lahko kljub temu uporabljajo zdravilo Nimvastid v obliki kapsul, vendar jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Nimvastid ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titriranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). V nekaterih primerih so neželeni učinki izzveneli z zmanjšanjem odmerka. V drugih primerih so rivastigmin ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo odmerjanja.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo, kar povezujejo z zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo zato spremljati bolnikovo telesno maso.

Če bolnik, ki se zdravi z rivastigminom, bruha, mu je treba ustrezno prilagoditi odmerek zdravila, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pri nekaterih bolnikih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali

po jemanju velikih odmerkov rivastigmina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s prevodnimi motnjami (sinuatralni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko poveča izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je zato potrebna previdnost.

Previdnost je potrebna tudi pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k takim boleznim, je zato potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo demenco in Alzheimerjevo boleznijo ali z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (npr. starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči ekstrapiramidne simptome ali njihovo poslabšanje. Pri bolnikih z demenco in s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) ter pogostejši in intenzivnejši tremor (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so pri nekaterih bolnikih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. pri zdravljenju z rivastigminom je bilo 1,7 % prekinitev zaradi tremorja, pri zdravljenju s placebom pa nobene). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje zdravljenja.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno ledvično ali jetrno okvaro je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Zdravilo Nimvastid se pri teh bolnikih kljub temu lahko uporabi, potrebno pa je natančno spremljanje zdravljenja.

Pri bolnikih, ki imajo manj kot 50 kg, je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko med anestezijo zelo poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina. Pri izbiri anestezika se priporoča previdnost. Razmisliti je treba o morebitni spremembi odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja.

Zaradi farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergikov (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere

lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

V študijah na zdravih prostovoljcih med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Rivastigmin ne vpliva na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na presnovo rivastigmina se zdi medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki bi bile izpostavljene rivastigminu, ni. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina se ne sme predpisovati nosečnicam, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ker ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v mleko doječih mater, naj matere, ki ga jemljejo, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opažali neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi Alzheimerjeve bolezni se lahko postopno zmanjša sposobnost za upravljanje motornih vozil ali strojev. Jemanje rivastigmina lahko predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka povzroči vrtoglavost in somnolenco. Ker rivastigmin blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so bile bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in hujšanje kot bolniki.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki

($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z rivastigminom.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redko	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosto pogosti pogostnost neznana	Anoreksija zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo redki pogostnost neznana	nočne more agitiranost zmedenost tesnoba nespečnost depresija halucinacije agresivnost, nemir
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti občasni redki zelo redki	vrtočlavost glavobol sommolenca tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni redki zelo redki pogostnost neznana	angina pektoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija) bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti redki zelo redki zelo redki pogostnost neznana	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Občasno pogostnost neznana	povečane vrednosti funkcijskih jetrnih testov hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti redki pogostnost neznana	hiperhidroza izpuščaji srbenje, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti pogosti občasni	utrujenost in astenija splošno slabo počutje nezgodni padec
Preiskave pogosti	izguba telesne mase

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, ki so jih izvajali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili s kapsulami rivastigmina.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje pogosto pogosto	zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogostnost neznana	nespečnost tesnoba nemir vidne halucinacije depresija agresivnost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosto pogosti pogosti pogosti občasni	tremor vrtoglavost sommolenca glavobol Parkinsonova bolezen (poslabšanje) bradikinezija diskinezija hipokinezija rigidnost s fenomenom zobatega kolesa distonija
Srčne bolezni pogosti občasni občasni pogostnost neznana	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni Pogosti občasni	hipertenzija hipotenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti pogostnost neznana	Hiperhidroza alergijski dermatitis (diseminirana oblika)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	padec
pogosti	utrujenost in astenija
pogosti	motnje hoje
pogosti	parkinsonska hoja

Preglednica 3 navaja število (n) in odstotek bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
vsi bolniki z neželenimi dogodki	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje drže	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor (okorelost)	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri večini bolnikov, ki so nenamerno vzeli prevelik odmerek, se niso pojavili klinični znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opažajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije,

konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

Ukrepi

Ker traja plazemski razpolovni čas rivastigmina približno 1 uro, zaviranje acetilholinesteraze pa približno 9 ur, priporočamo, da bolnik 24 ur po morebitnem asimptomatičnem prevelikem odmerku ne jemlje nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri bolnikih z drugimi neželenimi učinki se uporablja simptomatsko zdravljenje, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Kot začetni odmerek priporočamo 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze (AChE) in butirilholinesteraze karbamatne vrste. Ta izboljšuje holinerški živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinerški nevroni. Rivastigmin bi zato lahko izboljšal holinerško posredovano poslabšanje kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin s svojima tarčnima encimoma reagira tako, da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških 3-miligramski peroralni odmerek v poldrugi uri po zaužitju zmanjša aktivnost AChE v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 %. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven približno 9 ur potem, ko doseže največji zaviralni učinek. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja zaviranja AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka (do največjega preskušane odmerka, ki je znašal 6 mg dvakrat na dan. Zaviranje butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z rivastigminom, je bilo podobno zaviranju AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo za kognicijo, ki temelji na storilnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higiene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Pri proučevanih bolnikih so bili rezultati MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preskus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultati bolnikov, katerih klinični odziv na zdravljenje je bil pomemben, so zbrani v preglednici 4. Združeni so iz dveh študij s prilagojenimi odmerki od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij, v katere so bili vključeni bolniki z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo pri ADAS-Cog opredeljeno kot izboljšanje za vsaj 4

točke, pri CIBIC-Plus kot izboljšanje, pri PDS pa vsaj kot desetodstotno izboljšanje.

Ista preglednica vsebuje tudi *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6 do 12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in da neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

Merilo odziva	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
	rivastigmin 6-12 mg n = 473	placebo n = 472	rivastigmin 6-12 mg N = 379	placebo n = 444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preskus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo za kognicijo, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve boleznijo-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC rivastigmin	ADCS-CGIC placebo
Skupina ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		2,88 ¹		ni podatka
Vrednost p v primerjavi s		<0,001 ¹		0,007 ²

placebom	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Skupina ITT - LOCF				
Povprečje ob izhodišču ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		3,54 ¹		ni podatka
Vrednost p v primerjavi s placebom		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sospremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi primernosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elternovim testom.

ITT (Intent-To-Treat) – namen zdraviti

RDO (Retrieved Drop Outs) – upoštevani izpadli primeri

LOCF (Last Observation Carried Forward) – zadnje opazovanje preneseno naprej

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri vseh bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, podatki kažejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov z zmerno demenco in s Parkinsonovo boleznijo. Boljši učinek so opazili tudi pri tistih bolnikih z vidnimi halucinacijami (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT in RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n= 220)	(n = 101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		4,27 ¹		2,09 ¹
Vrednost p v primerjavi s placebom		0,002 ¹		0,015 ¹
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT in RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi				

zdravljenja Vrednost p v primerjavi s placebom	4,73 ¹ 0,002 ¹	2,14 ¹ 0,010 ¹
--	---	---

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sospremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

ITT (Intent-To-Treat) – namen zdraviti

RDO (Retrieved Drop Outs) – upoštevani izpadli primeri

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rivastigminom za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina in tarčnega encima je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je približno 36- ± 13-odstotna.

Jemanje rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 minut in zmanjša C_{max} ter poveča AUC za približno 30 %.

Porazdelitev

Na beljakovine se veže približno 40 % rivastigmina. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi traja približno 1 uro); primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %). Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Glavna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ¹⁴C, je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23 % poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine

Starejši

Čprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Okvara jeter

C_{max} rivastigmina je bila za približno 60 % večja, AUC rivastigmina pa več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

C_{max} in AUC rivastigmina sta bili pri osebah z zmerno ledvično okvaro več kot dvakrat večji kot pri zdravih osebah, pri osebah s hudo ledvično okvaro pa ni bilo sprememb.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V študijah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V skupini standardnih testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je bil za 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V študijah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi, to je 12 mg na dan; v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi je bil pri živalih dosežen približno njegov 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na bregjih podganah in kuncih se niso pokazali nobeni znaki teratogenosti rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opažali nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
želatina

Nimvastid 3 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

Nimvastid 6 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC/Al-folija): 14 (samo za 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ali 112 trdih kapsul, v škatli.

Vsebnik (HDPE): 200 ali 250 trdih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

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

Nimvastid 3 mg trde kapsule

28 trdih kapsul: EU/1/09/525/008

30 trdih kapsul: EU/1/09/525/009
56 trdih kapsul: EU/1/09/525/010
60 trdih kapsul: EU/1/09/525/011
112 trdih kapsul: EU/1/09/525/012
200 trdih kapsul: EU/1/09/525/048
250 trdih kapsul: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

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

Nimvastid 6 mg trde kapsule

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. maj 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 16. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete
Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete
Nimvastid 4,5 mg orodisperzibilne tablete
Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5,25 µg sorbitola (E420).

Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 3 mg rivastigmina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10,5 µg sorbitola (E420).

Nimvastid 4,5 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15,75 µg sorbitola (E420).

Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 6 mg rivastigmina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 21 µg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Tablete so bele in okrogle oblike.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.
Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s Parkinsonovo boleznijo. Diagnozo moramo postaviti v skladu s trenutno veljavnimi smernicami. Zdravljenje z rivastigminom se sme začeti le, če je na voljo negovalec, ki bo poskrbel, da bo bolnik redno jemal zdravila.

Odmerjanje

Bolnik mora rivastigmin jemati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obrokom.

Bolnik naj orodisperzibilno tableto Nimvastid položi v usta. Ker se v slini hitro razpusti, jo je mogoče pogoltniti brez težav. Iz ust jo je težko odstraniti. Ker je krhka, jo je treba dati v usta takoj, ko bolnik odpre pretisni omot

Orodisperzibilna tableta rivastigmina je bioekvivalentna kapsulam rivastigmina ter ima podobno hitrost in obseg absorpcije. Odmerjanje je enako, prav tako pogostost jemanja. Orodisperzibilne tablete rivastigmina so alternativa kapsulam.

Začetni odmerek

1,5 mg dvakrat na dan.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, ga lahko povečamo na 3 mg dvakrat na dan. Tudi poznejše povečanje odmerka na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan mora temeljiti na dobrem prenašanju trenutnega odmerka in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tem odmerkom.

Če med zdravljenjem opazimo neželene učinke (npr. navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu ali izgubo teka), hujšanje ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov (npr. tremorja) pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo, se utegnejo le-ti odzvati na opustitev enega ali več odmerkov. Če neželeni učinki vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasno zmanjšati na odmerek, ki ga bolnik še dobro prenaša, oziroma prekiniti zdravljenje.

Vzdrževalni odmerek

Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Za doseglo največjega zdravilnega učinka moramo bolnika vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še dobro prenašajo. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler ima bolnik od tega terapevtske koristi. Zato moramo klinično korist rivastigmina redno ocenjevati, posebno pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerki, manjšimi od 3 mg dvakrat na dan. Če se po treh mesecih slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje prekiniti. O prekinitvi zdravljenja razmišljamo tudi takrat, kadar ni več znakov terapevtskega učinka.

Individualnega odziva na rivastigmin ne moremo predvideti. Boljši terapevtski učinek so opazili pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli zmerno demenco. Opazili so ga tudi pri tistih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli vidne halucinacije (glejte poglavje 5.1).

Terapevtskega učinka niso raziskovali v s placebom nadzorovanih preskušanjih, ki bi bile daljša od 6 mesecev.

Ponovni začetek zdravljenja

Če je zdravljenje prekinjeno za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan. Nato moramo opraviti titriranje odmerka, kot je opisano zgoraj.

Ledvične ali jetrne okvare

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično ali jetrno okvaro ni potrebno prilagajati odmerjanja. Vendar se je treba zaradi povečane izpostavljenosti zdravilu pri teh populacijah natančno ravnati po

priporočilih, naj se odmerjanje titrira glede na individualno prenašanje, saj je pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic ali jeter lahko število odmerka odvisnih neželenih učinkov večje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso raziskali, bolniki iz te populacije lahko kljub temu uporabljajo zdravilo Nimvastid v obliki orodisperzibilnih tablet, vendar jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Nimvastid ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno preobčutljivost na učinkovino rivastigmin, druge derivate karbamata ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi reakcije na mestu apliciranja, ki bi bile lahko znak alergijskega kontaktnega dermatitisa pri uporabi transdermalnih obližev z rivastigminom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in stopnja izraženosti neželenih učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov. Če zdravljenje prekinemo za več kot tri dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželenih učinkov (na primer bruhanja).

Pri uporabi transdermalnega obliža z rivastigminom lahko na koži pride do reakcij na mestu apliciranja, ki so običajno blago do zmerno izražene. Te reakcije same po sebi še ne kažejo na senzitivizacijo, vendar lahko uporaba rivastigmina v transdermalnem obližu povzroči alergijski kontaktni dermatitis.

Na alergijski kontaktni dermatitis je treba pomisliti v primeru, da se reakcija na mestu apliciranja razširi preko površine, ki jo pokriva obliž, in je mogoče opaziti večjo izraženost lokalne reakcije (na primer vse bolj izražen eritem, oteklino, rdečino, papularen ali vezikulozen izpuščaj), simptomi pa se v 48 urah po odstranitvi obliža bistveno ne izboljšajo. V opisanih primerih je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, pri katerih reakcija na mestu apliciranja kaže, da bi lahko šlo za alergijski kontaktni dermatitis na rivastigmin iz transdermalnega obliža in kljub temu potrebujejo zdravljenje z rivastigminom, lahko preidejo na zdravljenje s peroralno obliko rivastigmina samo v primeru, da je pri njih izvid testiranja na alergijo negativen, nato pa lahko rivastigmin jemljejo le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Lahko se zgodi, da nekateri bolniki, pri katerih je zaradi uporabe rivastigmina v transdermalnem obližu prišlo do senzitivizacije na rivastigmin, ne bi mogli več uporabljati rivastigmina v nobeni obliki.

V redkih poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so opisovali bolnike, pri katerih je pri aplikaciji rivastigmina prišlo do alergijskega dermatitisa (diseminirane oblike) ne glede na način vnosa zdravila (peroralno ali transdermalno). V takem primeru je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike in njihove negovalce je treba o tem ustrezno poučiti.

Titriranje odmerka: V kratkem času po povečanju odmerka so opazili neželene učinke (npr. hipertenzijo in halucinacije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ter poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov, zlasti tremorja, pri bolnikih z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo). V nekaterih primerih so neželeni učinki izzveneli z zmanjšanjem odmerka. V drugih primerih so rivastigmin ukinili (glejte poglavje 4.8).

Prebavne motnje, na primer navzea, bruhanje in driska, so povezane z velikostjo odmerka in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri ženskah. Bolnike z znaki ali simptomi dehidracije zaradi dolgotrajnega bruhanja ali driske je v primeru prepoznavanja stanja in takojšnjega ukrepanja mogoče zdraviti z intravenskim nadomeščanjem tekočin in zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo odmerjanja.

Bolniki z Alzheimerjevo boleznijo včasih hujšajo, kar povezujejo z zaviralci holinesteraze, vključno z rivastigminom. Med zdravljenjem moramo zato spremljati bolnikovo telesno maso.

Če bolnik, ki se zdravi z rivastigminom, bruha, mu je treba ustrezno prilagoditi odmerek zdravila, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pri nekaterih bolnikih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.8). Do takih dogodkov je prišlo predvsem po povečevanju odmerka ali po jemanju velikih odmerkov rivastigmina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z določenimi zaviralci holinesteraze, med drugim z rivastigminom, lahko pride do podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu. Rivastigmin lahko povzroča bradikardijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QT, z družinsko anamnezo te motnje ali s povečanim tveganjem za torsade de pointes, na primer pri tistih z dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali bradiaritmijo, pri tistih, ki so nagnjeni k razvoju hipokaliemije ali hipomagneziemije, ali pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko sporožijo podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Previdnost je potrebna pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s prevodnimi motnjami (sinuatralni blok, atrioventrikularni blok) (glejte poglavje 4.8).

Rivastigmin lahko poveča izločanje želodčne kisline. Pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvanajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim je zato potrebna previdnost.

Previdnost je potrebna tudi pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni.

Holinomimetiki lahko povzročijo ali poslabšajo zaporo sečnih izvodil in epileptične napade. Pri zdravljenju bolnikov, ki so nagnjeni k takim boleznim, je zato potrebna previdnost.

Uporabe rivastigmina pri bolnikih s hudo demenco in Alzheimerjevo boleznijo ali z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spominskih okvar (npr. starostnega kognitivnega upada) niso raziskali, zato ni priporočena.

Podobno kot drugi holinomimetiki lahko rivastigmin povzroči ekstrapiramidne simptome ali njihovo poslabšanje. Pri bolnikih z demenco in s Parkinsonovo boleznijo so opazili poslabšanje (ki vključuje bradikinezijo, diskinezijo in motnje drže) ter pogostejši in intenzivnejši tremor (glejte poglavje 4.8). Zaradi teh težav so pri nekaterih bolnikih prekinili zdravljenje z rivastigminom (npr. pri zdravljenju z rivastigminom je bilo 1,7 % prekinitev zaradi tremorja, pri zdravljenju s placebom pa nobene). Ob takih neželenih učinkih je priporočljivo klinično spremljanje zdravljenja.

Posebne skupine

Pri bolnikih s klinično pomembno ledvično ali jetrno okvaro je lahko število neželenih učinkov večje (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri teh bolnikih je treba skrbno upoštevati priporočila o titriranju odmerkov glede na individualno prenašanje. Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučili. Zdravilo Nimvastid se pri teh bolnikih kljub temu lahko uporabi, potrebno pa je natančno spremljanje zdravljenja.

Pri bolnikih, ki imajo manj kot 50 kg, je lahko število neželenih učinkov večje, obstaja pa tudi večja verjetnost, da bodo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili.

Zdravilo Nimvastid vsebujejo sorbitol (E420)

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko med anestezijo zelo poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina. Pri izbiri anestetika se priporoča previdnost. Razmisliti je treba o morebitni spremembi odmerka ali začasnih prekinitvi zdravljenja.

Zaradi farmakodinamičnih učinkov in možnosti aditivnega delovanja se rivastigmina ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinomimetičnimi snovmi. Rivastigmin lahko moti delovanje antiholinergikov (na primer oksibutinina in tolterodina).

Pri sočasni uporabi različnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (med katere sodi tudi atenolol) in rivastigmina so poročali o aditivnem delovanju, ki povzroča bradikardijo (zaradi katere lahko pride do sinkope). Z največjim tveganjem naj bi bili povezani tisti antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki delujejo na kardiovaskularni sistem, vendar so o težavah poročali tudi pri bolnikih, ki so uporabljali druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Iz teh razlogov je potrebna previdnost pri uporabi rivastigmina v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (na primer z antiaritmiki razreda III, antagonisti kalcijevih kanalčkov, glikozidi digitalisa in pilokarpinom).

Ker bradikardija predstavlja dejavnik tveganja za pojav *torsades de pointes*, je kombinirano uporabo rivastigmina in zdravil, ki lahko sprožijo podaljšanje intervala QT ali *torsades de pointes*, kot so antipsihotiki, na primer nekateri fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), ter pimozid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin in moksifloksacin, potrebno obravnavati previdno, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG).

V študijah na zdravih prostovoljcih med rivastigminom in digoksinom, varfarinom, diazepamom ali fluoksetinom niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Rivastigmin ne vpliva na podaljšanje protrombinskega časa, ki ga povzroči varfarin. Pri sočasni uporabi digoksina in rivastigmina niso opazili neželenih učinkov na srčno prevodnost.

Glede na presnovo rivastigmina se zdi medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zavre presnovo drugih učinkovin, v katero je vključena butirilholinesteraza.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri brejih živalih so rivastigmin in/ali njegovi presnovki prehajali skozi posteljico. Ni znano, ali je tako tudi pri ljudeh. Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki bi bile izpostavljene rivastigminu, ni. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so opazili podaljšano obdobje brejosti. Rivastigmina se ne sme predpisovati nosečnicam, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Pri živalih se rivastigmin izloča v mleko. Ker ni znano, ali rivastigmin prehaja tudi v mleko doječih mater, naj matere, ki ga jemljejo, ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah niso opažali neželenih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vpliv rivastigmina na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi Alzheimerjeve bolezni se lahko postopno zmanjša sposobnost za upravljanje motornih vozil ali strojev. Jemanje rivastigmina lahko predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka povzroči vrtoglavost in somnolenco. Ker rivastigmin blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, mora lečeči zdravnik pri bolnikih z demenco, ki jemljejo rivastigmin, redno ocenjevati sposobnost za upravljanje motornih vozil ali zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, med drugim o navzei (38 %) in bruhanju (23 %), posebno med titriranjem odmerka. V kliničnih študijah so bile bolnice bolj dovzetne za gastrointestinalne neželene učinke in hujšanje kot bolniki.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 in preglednici 2 so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, navedene v spodnji preglednici 1, so zbrali pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, zdravljenih z rivastigminom.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redko	okužba sečil
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosto pogosti pogostnost neznana	Anoreksija zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo redki pogostnost neznana	nočne more agitiranost zmedenost tesnoba nespečnost depresija halucinacije agresivnost, nemir
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti občasni redki zelo redki	vrtoglavost glavobol somnolenca tremor sinkopa epileptični napadi ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem Parkinsonove bolezni)
Srčne bolezni redki zelo redki pogostnost neznana	angina pectoris srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija) bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni zelo redki	hipertenzija

Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti redki zelo redki zelo redki pogostnost neznana	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija razjede želodca in dvanajstnika krvavitev v prebavila pankreatitis v nekaterih primerih je bilo hudo bruhanje povezano z rupturo požiralnika (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Občasno pogostnost neznana	povečane vrednosti funkcijskih jetrnih testov hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti redki pogostnost neznana	hiperhidroza izpuščaji srbenje, alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti pogosti občasni	utrujenost in astenija splošno slabo počutje nezgodni padec
Preiskave pogosti	izguba telesne mase

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, ki so jih izvajali pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili s kapsulami rivastigmina.

Preglednica 2

Presnovne in prehranske motnje pogosto pogosto	zmanjšan apetit dehidracija
Psihiatrične motnje pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogostnost neznana	nespečnost tesnoba nemir vidne halucinacije depresija agresivnost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosto pogosti pogosti pogosti občasni	tremor vrtoglavost somnia glavobol Parkinsonova bolezen (poslabšanje) bradikinezija diskinezija hipokinezija rigidnost s fenomenom zobatega kolesa distonija
Srčne bolezni pogosti občasni občasni	bradikardija atrijska fibrilacija atrioventrikularni blok

pogostnost neznana	bolezen sinusnega vozla
Žilne bolezni Pogosti občasni	hipertenzija hipotenzija
Bolezni prebavil zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	navzea bruhanje driska bolečine v trebuhu in dispepsija čezmerno izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pogostnost neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja pogosti pogostnost neznana	Hiperhidroza alergijski dermatitis (diseminirana oblika)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	padec utrujenost in astenija motnje hoje parkinsonska hoja

Preglednica 3 navaja število (n) in odstotek bolnikov iz specifične 24-tedenske klinične študije z rivastigminom pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo, z vnaprej opredeljenimi neželenimi dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni.

Preglednica 3

Vnaprej opredeljeni neželeni dogodki, ki lahko odražajo poslabšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri bolnikih z demenco, povezano s Parkinsonovo boleznijo	Rivastigmin n (%)	Placebo n (%)
vsi proučevani bolniki	362 (100)	179 (100)
vsi bolniki z neželenimi dogodki	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padec	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolezen (poslabšanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Čezmerno izločanje slin	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizem	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Gibalne motnje	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Motnje drže	5 (1,4)	0
Mišična rigidnost	1 (0,3)	0
Motnje ravnotežja	3 (0,8)	2 (1,1)
Otrdelost mišic in skeleta	3 (0,8)	0
Rigor (okorelost)	1 (0,3)	0
Motorične motnje	1 (0,3)	0

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri večini bolnikov, ki so nenamerno vzeli prevelik odmerek, se niso pojavili klinični znaki ali simptomi in skoraj vsi ti bolniki so nadaljevali zdravljenje z rivastigminom 24 ur po prevelikem odmerjanju.

Poročali so o holinergičnem toksičnem delovanju z muskarinskimi simptomi, ki jih opažajo pri zmernih zastrupitvah, obsegajo pa lahko miozo, pordevanje, prebavne motnje, vključno z bolečinami v trebuhu, navzeo, bruhanjem in diarejo, ter bradikardijo, bronhospazem in povečano bronhialno sekrecijo, prekomerno znojenje, nehoteno uriniranje in/ali defekacijo, solzenje, hipotenzijo in prekomerno sekrecijo žlez slinavk.

V hujših primerih se lahko razvijejo tudi nikotinski učinki, kot so mišična šibkost, fascikulacije, konvulzije in zastoj dihanja, ki se lahko konča tudi s smrtjo.

Poleg tega je v času trženja zdravila prišlo do primerov omotičnosti, tremorja, glavobola, somnolence, stanja zmedenosti, hipertenzije, halucinacij in splošnega slabega počutja.

Ukrepi

Ker traja plazemski razpolovni čas rivastigmina približno 1 uro, zaviranje acetilholinesteraze pa približno 9 ur, priporočamo, da bolnik 24 ur po morebitnem asimptomatičnem prevelikem odmerku ne jemlje nadaljnjih odmerkov rivastigmina. Pri prevelikem odmerku, ki ga spremljata huda navzea in bruhanje, pridejo v poštev antiemetiki. Pri bolnikih z drugimi neželenimi učinki se uporablja simptomatsko zdravljenje, če je potrebno.

Pri izjemno prevelikem odmerku lahko uporabimo atropin. Kot začetni odmerek priporočamo 0,03 mg/kg atropinijevega sulfata intravensko, nadaljnji odmerki pa naj temeljijo na kliničnem odzivu. Uporabe skopolamina kot protistrupa ne priporočamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA03

Rivastigmin je zaviralec acetilholinesteraze (AChE) in butirilholinesteraze karbamatne vrste. Ta izboljšuje holinergični živčni prenos tako, da upočasnjuje razgradnjo acetilholina, ki ga sproščajo funkcionalno intaktni holinergični nevroni. Rivastigmin bi zato lahko izboljšal holinergično posredovano poslabšanje kognitivnih funkcij pri demenci, povezani z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo.

Rivastigmin s svojima tarčnima encimoma reagira tako, da z njima oblikuje kovalentno vezan kompleks, ki encima začasno inaktivira. Pri zdravih mladih moških 3-miligramski peroralni odmerek v poldrugi uri po zaužitju zmanjša aktivnost AChE v cerebrospinalni tekočini (CSF) za približno 40 %. Aktivnost encima se vrne na izhodiščno raven približno 9 ur potem, ko doseže največji zaviralni učinek. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila stopnja zaviranja AChE v CSF z rivastigminom odvisna od odmerka (do največjega preskušane odmerka, ki je znašal 6 mg dvakrat na dan). Zaviranje butirilholinesteraze v CSF pri 14 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, zdravljenih z

rivastigminom, je bilo podobno zaviranju AChE.

Klinične študije pri Alzheimerjevi demenci

Učinkovitost rivastigmina so ugotavljali z uporabo treh neodvisnih, področno specifičnih metod ocenjevanja v rednih časovnih presledkih med šestmesečnimi obdobji zdravljenja. Med njimi so ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, Lestvica za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, merilo za kognicijo, ki temelji na storilnosti), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, Zdravnikova ocena spremembe bolezni na podlagi pogovora, celostno globalno ocenjevanje bolnika, ki ga opravlja zdravnik in ki zajema tudi podatke, ki jih daje/-jo negovalec/-ci) in PDS (Progressive Deterioration Scale, Lestvica progresivnega slabšanja, negovalčeva ocena vsakodnevnih aktivnosti, na primer osebne higijene, hranjenja, oblačenja, gospodinjskih opravil, na primer nakupovanja, ohranjanje zmožnosti orientacije v okolju, pa tudi ukvarjanje z denarnimi zadevami itn.).

Pri proučevanih bolnikih so bili rezultati MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preskus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24.

Rezultati bolnikov, katerih klinični odziv na zdravljenje je bil pomemben, so zbrani v preglednici 4. Združeni so iz dveh študij s prilagojenimi odmerki od treh ključnih 26-tedenskih multicentričnih študij, v katere so bili vključeni bolniki z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco. Klinično pomembno izboljšanje v teh študijah je bilo pri ADAS-Cog opredeljeno kot izboljšanje za vsaj 4 točke, pri CIBIC-Plus kot izboljšanje, pri PDS pa vsaj kot desetodstotno izboljšanje.

Ista preglednica vsebuje tudi *post-hoc* opredelitev odziva. Sekundarna opredelitev odziva je zahtevala izboljšanje pri ADAS-Cog za najmanj 4 točke in nobenega poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS. Povprečni dejanski dnevni odmerek za bolnike z odzivom na zdravljenje po navedeni opredelitvi je bil 9,3 mg v skupini s 6 do 12 mg. Pomembno je omeniti, da se lestvice, ki se uporabljajo pri tej indikaciji, razlikujejo in da neposredne primerjave rezultatov za različna zdravilna sredstva niso možne.

Preglednica 4

Merilo odziva	Bolniki s klinično pomembnim odzivom (%)			
	Namen zdraviti		Zadnje opazovanje preneseno naprej	
	rivastigmin 6-12 mg n = 473	placebo n = 472	rivastigmin 6-12 mg N = 379	placebo n = 444
ADAS-Cog: izboljšanje za vsaj 4 točke	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: izboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: izboljšanje za najmanj 10 %	26***	17	30***	18
Izboljšanje za vsaj 4 točke pri ADAS-Cog brez poslabšanja pri CIBIC-Plus in PDS	10*	6	12**	6

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

Klinične študije pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo

Učinkovitost rivastigmina pri demenci, povezani s Parkinsonovo boleznijo, so pokazali v 24-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani osnovni študiji in njeni 24-tedenski odprti podaljšani fazi. Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli rezultat MMSE (Mini-Mental State Examination – kratek preskus spoznavnih sposobnosti) med 10 in 24. Učinkovitost so dokazali z uporabo dveh neodvisnih lestvic, s katerima so bolnike ocenjevali v rednih presledkih med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja, kot kaže preglednica 5 spodaj: ADAS-Cog, merilo za kognicijo, in globalno merilo ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression

of Change /Kooperativna študija Alzheimerjeve bolezni-globalni klinični vtis sprememb).

Preglednica 5

Demenca, povezana s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC rivastigmin	ADCS-CGIC placebo
Skupina ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Povprečje ob izhodišču ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		2,88 ¹		ni podatka
Vrednost p v primerjavi s placebom		<0,001 ¹		0,007 ²
Skupina ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Povprečje ob izhodišču ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	ni podatka	ni podatka
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja		3,54 ¹		ni podatka
Vrednost p v primerjavi s placebom		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sospremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje.

² Zaradi primernosti so prikazani povprečni podatki, analiza po kategorijah je opravljena z van Elternovim testom.

ITT (Intent-To-Treat) – namen zdraviti

RDO (Retrieved Drop Outs) – upoštevani izpadli primeri

LOCF (Last Observation Carried Forward) – zadnje opazovanje preneseno naprej

Čeprav se je terapevtski učinek pokazal pri vseh bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, podatki kažejo, da so boljši terapevtski učinek v primerjavi s placebom opazili pri podskupini bolnikov z zmerno demenco in s Parkinsonovo boleznijo. Boljši učinek so opazili tudi pri tistih bolnikih z vidnimi halucinacijami (glejte preglednico 6).

Preglednica 6

Demenca v povezavi s Parkinsonovo boleznijo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog rivastigmin	ADAS-Cog placebo
	Bolniki z vidnimi halucinacijami		Bolniki brez vidnih halucinacij	
Skupina ITT in RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n= 220)	(n = 101)
Povprečje ob izhodišču ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9

Prilagojena razlika zaradi zdravljenja Vrednost p v primerjavi s placebom	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Bolniki z zmerno demenco (MMSE 10-17)		Bolniki z blago demenco (MMSE 18-24)	
Skupina ITT in RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Povprečje ob izhodišču ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Povprečna sprememba po 24 tednih ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Prilagojena razlika zaradi zdravljenja Vrednost p v primerjavi s placebom	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA z zdravljenjem in državo kot faktorjema in izhodiščnim ADAS-Cog kot sospremenljivko. Pozitivna sprememba pomeni izboljšanje. ITT (Intent-To-Treat) – namen zdraviti RDO (Retrieved Drop Outs) – upoštevani izpadli primeri

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rivastigminom za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja Alzheimerjeve demence in zdravljenja demence pri bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Orodisperzibilne tablete rivastigmina so bioekvivalentne kapsulam rivastigmina. Podobni sta tudi hitrost in obseg absorpcije. Orodisperzibilne tablete rivastigmina se lahko predpisujejo kot alternativa kapsulam rivastigmina.

Absorpcija

Rivastigmin se hitro in popolnoma absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže približno v 1 uri. Posledica medsebojnega delovanja rivastigmina in tarčnega encima je povečanje biološke uporabnosti, ki je za 1,5-krat večja, kot bi pričakovali glede na povečanje odmerka. Absolutna biološka uporabnost po odmerku 3 mg je približno 36- ± 13-odstotna.

Jemanje rivastigmina skupaj s hrano upočasni absorpcijo (t_{max}) za 90 minut in zmanjša C_{max} ter poveča AUC za približno 30 %.

Porazdelitev

Na beljakovine se veže približno 40 % rivastigmina. Dobro prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in ima navidezni volumen porazdelitve v območju 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformacija

Rivastigmin se hitro in obsežno presnavlja (razpolovni čas v plazmi traja približno 1 uro); primarno s hidrolizo, ki jo katalizira holinesteraza, v dekarbamilirani presnovek. *In vitro* kaže ta presnovek zelo majhno stopnjo zaviranja holinesteraze (< 10 %). Po podatkih raziskav *in vitro* ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo naslednji izoenzimi s citokromi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 in CYP2B6. Raziskave na živalih dokazujejo, da pri presnovi rivastigmina le v zelo majhni meri sodelujejo glavni izoenzimi s citokromom P450. Celotni plazemski očistek rivastigmina je bil po intravenskem odmerku 0,2 mg

približno 130 l/h, po intravenskem odmerku 2,7 mg pa se je zmanjšal na 70 l/h.

Izločanje

Rivastigmina v nespremenjeni obliki v seču ne najdemo. Glavna pot odstranjevanja iz telesa je izločanje presnovkov skozi ledvice. Po zaužitju rivastigmina, označenega s ^{14}C , je bilo ledvično izločanje hitro, saj se je dejansko ves (> 90 %) izločil v 24 urah. Manj kot 1 % zaužitega odmerka se izloči z blatom. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se rivastigmin ali njegov dekarbamilirani presnovek ne kopičita.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (n=75 kadilcev in 549 nekadilcev) uporaba nikotina za 23 % poveča očistek rivastigmina pri peroralnem odmerjanju rivastigmina v kapsulah v odmerkih do 12 mg/dan.

Posebne skupine

Starejši

Čeprav je biološka uporabnost rivastigmina večja pri starejših kot pri mladih, zdravih prostovoljcih, študije pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, starih od 50 do 92 let, niso pokazale, da bi se biološka uporabnost s starostjo spreminjala.

Okvara jeter

C_{\max} rivastigmina je bila za približno 60 % večja, AUC rivastigmina pa več kot dvakrat večja pri osebah z blago do zmerno jetrno okvaro kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

C_{\max} in AUC rivastigmina sta bili pri osebah z zmerno ledvično okvaro več kot dvakrat večji kot pri zdravih osebah, pri osebah s hudo ledvično okvaro pa ni bilo sprememb.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah, miših in psih so razkrile le učinke, povezane s pretiranim farmakološkim delovanjem. Toksičnosti za tarčni organ niso opazili. V študijah na živalih zaradi občutljivosti uporabljenih živalskih modelov ni bilo mogoče ugotoviti varnega območja za dajanje zdravila ljudem.

V skupini standardnih testov *in vitro* in *in vivo* rivastigmin ni bil mutagen, razen v testu kromosomskih aberacij v človeških perifernih levkocitih v odmerku, ki je bil za 10^4 -krat večji od največje klinične izpostavljenosti. Mikronukleusni test *in vivo* je bil negativen. Tudi najpomembnejši presnovek NAP226-90 ni kazal genotoksičnega potenciala.

V študijah na miših in podganah pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, niso opazili nobenih znakov kancerogenosti; vendar je bila izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom manjša od izpostavljenosti pri ljudeh. Izpostavljenost rivastigminu in njegovim presnovkom, preračunana na telesno površino, je bila približno enakovredna največjemu priporočenemu odmerku za ljudi, to je 12 mg na dan; v primerjavi z največjim odmerkom za ljudi je bil pri živalih dosežen približno njegov 6-kratni mnogokratnik.

Pri živalih rivastigmin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. V peroralnih študijah na brejih podganah in kuncih se niso pokazali nobeni znaki teratogenosti rivastigmina. V študijah peroralnega odmerjanja podganjim samcem in samicam niso opažali nobenega neželenega delovanja rivastigmina na plodnost ali sposobnost razmnoževanja niti pri starševski generaciji niti pri potomcih teh staršev.

V študiji na kuncih so ugotovili, da rivastigmin lahko povzroča blago draženje oči oziroma sluznic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
aroma spearmint (eterično olje poprove mete, koruzni maltodekstrin)
aroma poprove mete (maltodekstrin, arabski gumi, sorbitol (E420), olje divje mete, L-mentol)
krospovidon
kalcijev silikat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14 x 1 (samo za 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ali 112 x 1 tableta v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek iz OPA/Al/PVC-folije in PET/Al folije, ki se odlepi, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete

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

Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete

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

Nimvastid 4.5 mg orodisperzibilne tablete

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

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

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

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

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

Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete

28 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/042

30 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/043

56 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/044

60 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/045

112 x 1 orodisperzibilna tableta: EU/1/09/525/046

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. maj 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 16. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN VSEBNIK TER NALEPKA ZA VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

Pretisni omot:

14 trdih kapsul

28 trdih kapsul

30 trdih kapsul

56 trdih kapsul

60 trdih kapsul

112 trdih kapsul

Vsebnik:

200 trdih kapsul

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 1,5 mg (le na škatli)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(le na škatli)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

NN

(le na škatli)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN VSEBNIK TER NALEPKA ZA VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 3 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 3 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

Pretisni omot:

28 trdih kapsul

30 trdih kapsul

56 trdih kapsul

60 trdih kapsul

112 trdih kapsul

Vsebnik:

200 trdih kapsul

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 3 mg (le na škatli)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(le na škatli)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

(le na škatli)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 3 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN VSEBNIK TER NALEPKA ZA VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogenotartrat v količini, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

Pretisni omot:

28 trdih kapsul

30 trdih kapsul

56 trdih kapsul

60 trdih kapsul

112 trdih kapsul

Vsebnik:

200 trdih kapsul

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 4,5 mg (le na škatli)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(le na škatli)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

(le na škatli)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN VSEBNIK TER NALEPKA ZA VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 6 mg trde kapsule

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 6 mg rivastigmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

Pretisni omot:

28 trdih kapsul

30 trdih kapsul

56 trdih kapsul

60 trdih kapsul

112 trdih kapsul

Vsebnik:

200 trdih kapsul

250 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsulo morate pogoltniti celo, ne da bi jo prej zdrobili ali odprli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 6 mg (le na škatli)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(le na škatli)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

(le na škatli)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 6 mg trde kapsule

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg rivastigmina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi sorbitol (E420).

Dodatne informacije so v priloženem navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilna tableta

14 x 1 orodisperzibilna tableta

28 x 1 orodisperzibilna tableta

30 x 1 orodisperzibilna tableta

56 x 1 orodisperzibilna tableta

60 x 1 orodisperzibilna tableta

112 x 1 orodisperzibilna tableta

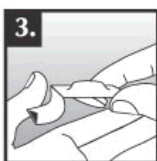
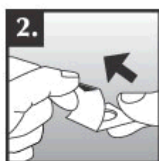
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablet ne prijemajte z mokrimi rokami, ker lahko razpadejo.

1. Pretisni omot primite na robovih in vzdolž perforacij nežno odtrgajte en pretisni razdelek.
2. Privzdignite rob folije in jo v celoti odlepите.
3. Tableto zvrnite na dlan.
4. Tableto položite na jezik, takoj ko jo stresete iz ovitka.



Tableto raztopite v ustih in jo pogoltnite z vodo ali brez nje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 1,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgati.
2. Odlepiti.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 3 mg rivastigmina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi sorbitol (E420).

Dodatne informacije so v priloženem navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilna tableta

28 x 1 orodisperzibilna tableta

30 x 1 orodisperzibilna tableta

56 x 1 orodisperzibilna tableta

60 x 1 orodisperzibilna tableta

112 x 1 orodisperzibilna tableta

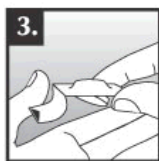
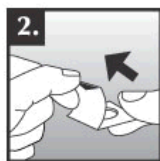
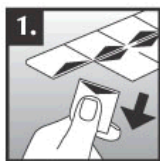
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablet ne prijemajte z mokrimi rokami, ker lahko razpadejo.

1. Pretisni omot primite na robovih in vzdolž perforacij nežno odtrgajte en pretisni razdelek.
2. Privzdignite rob folije in jo v celoti odlepите.
3. Tableto zvrnite na dlan.
4. Tableto položite na jezik, takoj ko jo stresete iz ovitka.



Tableto raztopite v ustih in jo pogoltnite z vodo ali brez nje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 3 mg.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgati.
2. Odlepiti.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 4,5 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 4,5 mg rivastigmina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi sorbitol (E420).

Dodatne informacije so v priloženem navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilna tableta

28 x 1 orodisperzibilna tableta

30 x 1 orodisperzibilna tableta

56 x 1 orodisperzibilna tableta

60 x 1 orodisperzibilna tableta

112 x 1 orodisperzibilna tableta

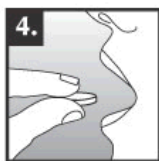
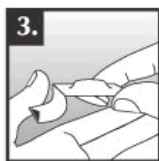
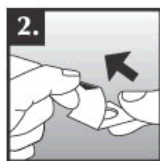
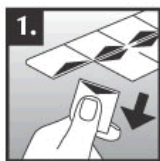
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablet ne prijemajte z mokrimi rokami, ker lahko razpadejo.

1. Pretisni omot primite na robovih in vzdolž perforacij nežno odtrgajte en pretisni razdelek.
2. Privzdignite rob folije in jo v celoti odlepите.
3. Tableto zvrnite na dlan.
4. Tableto položite na jezik, takoj ko jo stresete iz ovitka.



Tableto raztopite v ustih in jo pogoltnite z vodo ali brez nje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

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

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 4,5 mg.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 4,5 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgati.
2. Odlepiti.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 6 mg rivastigmina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi sorbitol (E420).

Dodatne informacije so v priloženem navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilna tableta

28 x 1 orodisperzibilna tableta

30 x 1 orodisperzibilna tableta

56 x 1 orodisperzibilna tableta

60 x 1 orodisperzibilna tableta

112 x 1 orodisperzibilna tableta

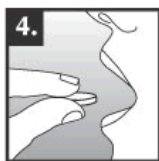
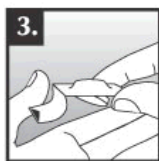
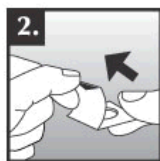
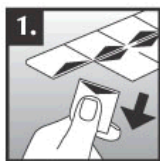
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablet ne prijemajte z mokrimi rokami, ker lahko razpadejo.

1. Pretisni omot primite na robovih in vzdolž perforacij nežno odtrgajte en pretisni razdelek.
2. Privzdignite rob folije in jo v celoti odlepите.
3. Tableto zvrnite na dlan.
4. Tableto položite na jezik, takoj ko jo stresete iz ovitka.



Tableto raztopite v ustih in jo pogoltnite z vodo ali brez nje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nimvastid 6 mg.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete

rivastigmin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. Odtrgati.
2. Odlepiti.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule
Nimvastid 3 mg trde kapsule
Nimvastid 4,5 mg trde kapsule
Nimvastid 6 mg trde kapsule
rivastigmin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nimvastid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nimvastid
3. Kako jemati zdravilo Nimvastid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nimvastid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nimvastid in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Nimvastid je rivastigmin.

Rivastigmin sipada med učinkovine, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali z demenco zaradi Parkinsonove bolezni določene celice v možganih odmrejo, to pa povzroči znižano koncentracijo nevrottransmitterja acetilholina (to je snov, ki omogoča živčnim celicam, da komunicirajo med seboj). Rivastigmin deluje tako, da zavira delovanje dveh encimov, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Nimvastid z zaviranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni in demence v povezavi s Parkinsonovo boleznijo.

Zdravilo Nimvastid uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco, to je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika. Kapsule in orodisperzibilne tablete lahko uporabljamo tudi za zdravljenje demence pri odraslih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nimvastid

Ne jemljite zdravila Nimvastid

- če ste alergični na rivastigmin (učinkovino v zdravilu Nimvastid) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
 - če opazite kožno reakcijo, ki se širi preko površine, ki jo pokriva transdermalni obliž, če je reakcija na tem mestu močnejše izražena (če se pojavijo mehurčki, če je vnetje oziroma oteklina vse bolj izrazita) in če se ti znaki v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža ne izboljšajo.
- Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne jemljite zdravila Nimvastid.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nimvastid se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave s srcem, kot so nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QTc, ugotovljeno podaljšanje intervala QTc v družini, motnjo *torsade de pointes* ali ste imeli znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali ste kdaj imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali ste kdaj imeli epileptične napade,
- če imate ali ste kdaj imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate ali ste kdaj imeli okvarjeno delovanje ledvic,
- če imate ali ste kdaj imeli okvarjeno delovanje jeter,
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine).

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med zdravljenjem morda moral natančneje spremljati.

Če zdravila Nimvastid niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nimvastid ni smiselno uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Nimvastid

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Nimvastid ne smete jemati sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke, saj bi lahko vplival na zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili (zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje slabosti na potovanju).

Zdravila Nimvastid ne smete jemati sočasno z metoklopramidom (zdravilom, ki ga uporabljamo za ublažitev ali preprečevanje navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje) in bruhanja). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot sta okorelost okončin in tresenje rok.

Če jemljete zdravilo Nimvastid in morate na operacijo, povejte zdravniku, da jemljete to zdravilo, preden dobite kakršnokoli anestezijo, saj lahko Nimvastid poveča učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Nimvastid in katerega od antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (učinkovin, kot je atenolol, ki ga uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, angine pektoris in drugih bolezni srca). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot je počasno bitje srca (bradikardija), zaradi česar lahko pride do omedlevice oziroma izgube zavesti.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Nimvastid in drugih zdravil, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali na električni sistem srca (podaljšanje intervala QT).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Nimvastid in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Nimvastid v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Nimvastid ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Zdravilo Nimvastid lahko povzroči vrtoglavost in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

3. Kako jemati zdravilo Nimvastid

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Nimvastid morate jemati.

- Zdravljenje se običajno začne z majhnim odmerkom.
- Zdravnik vam bo odmerek počasi povečeval glede na vaš odziv na zdravljenje.
- Največji dovoljeni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo redno preverjal, ali vam zdravilo koristi. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik spremljal tudi vašo telesno maso.

Če zdravila Nimvastid niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Nimvastid.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati vsak dan.
- Zdravilo Nimvastid jemljite s hrano dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.
- Kapsule pogoltnite cele z nekaj tekočine.
- Kapsul ne odpirajte in ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nimvastid, kot bi smeli

Če nehote vzamete več zdravila Nimvastid, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Nimvastid, je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, zvišanega krvnega tlaka in halucinacije. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nimvastid

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Nimvastid, počakajte in ob običajnem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki bodo morda pogostejši na začetku jemanja zdravila in ob povečanju odmerka. Ko se telo na zdravilo navadi, običajno počasi izginejo.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vrtoglavost
- izguba apetita
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- potenje
- glavobol
- zgaga
- hujšanje
- bolečine v trebuhu
- občutek vznemirjenosti
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- splošno slabo počutje
- tresenje ali občutek zmedenosti
- zmanjšan apetit
- nočne more

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- depresija
- nespečnost
- omedlevica ali nezgodni padci
- spremembe v delovanju jeter

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- bolečina v prsih
- izpuščaji, srbenje
- napadi krčev (epileptični napadi)
- razjede želodca ali črevesja

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- visok krvni tlak
- okužba sečil
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehitro srčni utrip
- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vnetje trebušne slinavke – znaki vključujejo hudo bolečino v zgornjem delu trebuha, pogosto z občutkom slabosti (navzeo) in bruhanjem
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov, na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- močno bruhanje, ki lahko povzroči raztrganje požiralnika (cevi med usti in želodcem)
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic, nenormalno temen seč ali nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- agresivnost, občutek nemira
- neredno bitje srca

Bolniki z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo

Pri teh bolnikih so nekateri neželeni učinki bolj pogosti, poleg tega pa se pri njih pojavljajo nekateri dodatni neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tresenje
- omotičnost
- nezgodni padec

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- občutek nemira

- počasen in hiter srčni utrip
- nespečnost
- čezmerno slinjenje in dehidracija
- neobičajno počasni gibi ali nehoteni gibi
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov, na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov in mišične šibkosti

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov

Drugi neželeni učinki, ki so jih opažali pri uporabi rivastigmin transdermalnih obližev in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi trdih kapsul:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- huda zmedenost
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijske reakcije na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože

Če se pojavijo takšni neželeni učinki, obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nimvastid

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nimvastid

- Učinkovina je rivastigminijev hidrogentartrat.
- Ena trda kapsula vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ali 6 mg rivastigmina.
- Druge sestavine zdravila Nimvastid 1,5 mg so mikrokristalna celuloza, hipromeloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat v vsebini kapsule ter titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in želatina v ovojnici kapsule.
- Druge sestavine zdravila Nimvastid 3 mg, 4,5 mg in 6 mg so mikrokristalna celuloza,

hipromeloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat v vsebini kapsule ter titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172) in želatina v ovojnici kapsule.

Izgled zdravila Nimvastid in vsebina pakiranja

Nimvastid 1,5 mg trde kapsule, ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek, imajo rumen pokrovček in rumeno telo kapsule.

Nimvastid 3 mg trde kapsule, ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek, imajo oranžen pokrovček in oranžno telo kapsule.

Nimvastid 4,5 mg trde kapsule, ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek, imajo rjavkasto rdeč pokrovček in rjavkasto rdeče telo kapsule.

Nimvastid 6 mg trde kapsule, ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek, imajo rjavkasto rdeč pokrovček in oranžno telo kapsule.

Pretisni omot (PVC/PVDC/Al-folija): na voljo so škatle po 14 (samo za 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ali 112 trdih kapsul.

Vsebnik (HDPE): na voljo so škatle po 200 ali 250 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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. Busuttill 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

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete
Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete
Nimvastid 4,5 mg orodisperzibilne tablete
Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete
rivastigmin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nimvastid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nimvastid
3. Kako jemati zdravilo Nimvastid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nimvastid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nimvastid in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Nimvastid je rivastigmin.

Rivastigmin sipada med učinkovine, ki jih imenujemo zaviralci holinesteraze. Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali z demenco zaradi Parkinsonove bolezni določene celice v možganih odmrejo, to pa povzroči znižano koncentracijo nevrottransmitterja acetilholina (to je snov, ki omogoča živčnim celicam, da komunicirajo med seboj). Rivastigmin deluje tako, da zavira delovanje dveh encimov, ki razgrajujeta acetilholin, to sta acetilholin-esteraza in butirilholin-esteraza. Zdravilo Nimvastid z zaviranjem navedenih encimov omogoča zvišanje koncentracije acetilholina v možganih in s tem pomaga pri zmanjševanju simptomov Alzheimerjeve bolezni in demence v povezavi s Parkinsonovo boleznijo.

Zdravilo Nimvastid uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo demenco, to je napredujoča bolezen možganov, ki postopoma prizadene spomin in intelektualne sposobnosti ter vpliva na vedenje bolnika. Kapsule in orodisperzibilne tablete lahko uporabljamo tudi za zdravljenje demence pri odraslih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nimvastid

Ne jemljite zdravila Nimvastid

- če ste alergični na rivastigmin (učinkovino v zdravilu Nimvastid) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
 - če opazite kožno reakcijo, ki se širi preko površine, ki jo pokriva transdermalni obliž, če je reakcija na tem mestu močnejše izražena (če se pojavijo mehurčki, če je vnetje oziroma oteklina vse bolj izrazita) in če se ti znaki v 48 urah po odstranitvi transdermalnega obliža ne izboljšajo.
- Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku in ne jemljite zdravila Nimvastid.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nimvastid se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave s srcem, kot so nepravilen ali počasen srčni utrip, podaljšanje intervala QTc, ugotovljeno podaljšanje intervala QTc v družini, motnjo *torsade de pointes* ali ste imeli znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi,
- če imate ali ste kdaj imeli aktivno želodčno razjedo,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z uriniranjem,
- če imate ali ste kdaj imeli epileptične napade,
- če imate ali ste kdaj imeli astmo ali hudo bolezen dihal,
- če imate ali ste kdaj imeli okvarjeno delovanje ledvic,
- če imate ali ste kdaj imeli okvarjeno delovanje jeter,
- če imate težave s tresenjem,
- če imate majhno telesno maso,
- če imate prebavne težave, kot so slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in driska. Če bruhanje ali driska trajata dolgo, lahko postanete dehidrirani (izgubite preveč tekočine).

Če kaj od navedenega velja za vas, vas bo zdravnik med zdravljenjem morda moral natančneje spremljati.

Če zdravila Nimvastid niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nimvastid ni smiselno uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Nimvastid

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Nimvastid ne smete jemati sočasno z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke, saj bi lahko vplivalo na zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili (zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje želodčnih krčev ali spazmov, za zdravljenje Parkinsonove bolezni ali za preprečevanje slabosti na potovanju).

Zdravila Nimvastid ne smete jemati sočasno z metoklopramidom (zdravilom, ki ga uporabljamo za ublažitev ali preprečevanje navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje) in bruhanja). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot sta okorelost okončin in tresenje rok.

Če jemljete zdravilo Nimvastid in morate na operacijo, povejte zdravniku, da jemljete to zdravilo, preden dobite kakršnokoli anestezijo, saj lahko Nimvastid poveča učinke nekaterih mišičnih relaksantov.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Nimvastid in katerega od antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (učinkovin, kot je atenolol, ki ga uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, angine pektoris in drugih bolezni srca). Sočasno jemanje obeh navedenih zdravil lahko povzroči težave, kot je počasno bitje srca (bradikardija), zaradi česar lahko pride do omedlevice oziroma izgube zavesti.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Nimvastid in drugih zdravil, ki lahko vplivajo na srčni ritem ali na električni sistem srca (podaljšanje intervala QT).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V primeru, da ste noseči, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila Nimvastid in možne učinke na nerojenega otroka. Zdravila Nimvastid v času nosečnosti ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Nimvastid ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje. Zdravilo Nimvastid lahko povzroči vrtoglavost in zaspanost, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Če ste omotični ali zaspani, ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne izvajajte opravil, ki zahtevajo zbranost.

Zdravilo Nimvastid vsebuje sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 0,00525 mg sorbitola (E420) v eni orodisperzibilni tableti.

Nimvastid 3 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 0,0105 mg sorbitola (E420) v eni orodisperzibilni tableti.

Nimvastid 4,5 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 0,01575 mg sorbitola (E420) v eni orodisperzibilni tableti.

Nimvastid 6 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 0,021 mg sorbitola (E420) v eni orodisperzibilni tableti.

3. Kako jemati zdravilo Nimvastid

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako začeti zdravljenje

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Nimvastid morate jemati.

- Zdravljenje se običajno začne z majhnim odmerkom.
- Zdravnik vam bo odmerek počasi povečeval glede na vaš odziv na zdravljenje.
- Največji dovoljeni odmerek je 6 mg dvakrat na dan.

Zdravnik bo redno preverjal, ali vam zdravilo koristi. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik spremljal tudi vašo telesno maso.

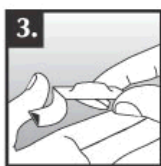
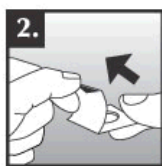
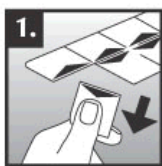
Če zdravila Nimvastid niste jemali že več kot tri dni, ne vzemite naslednjega odmerka, dokler se ne pogovorite s svojim zdravnikom.

Kako jemati to zdravilo

- Povejte svojemu negovalcu, da jemljete zdravilo Nimvastid.
- Da vam bo zdravilo pomagalo, ga morate jemati vsak dan.
- Zdravilo Nimvastid morate jemati s hrano dvakrat na dan, zjutraj in zvečer. Ko vzamete zdravilo Nimvastid, v ustih ne smete imeti hrane.

Orodisperzibilna tableta Nimvastid je krhka in je ne smete potisniti skozi pretisni omot, ker se lahko poškoduje. Ne smete se je dotikati z mokrimi rokami, ker lahko razpade. Pretisni omot odprite na ta način:

1. Primate ga na robovih in po perforaciji odtrgajte en pretisni razdelek.
2. Privzdignite rob folije in jo v celoti odlepите.
3. Tableto stresite na dlan.
4. Takoj ko jo stresete iz ovitka, jo položite na jezik.



Tableta se v stiku s slino hitro razpusti. Lahko jo pogoltnete z vodo ali brez nje. Ko tableto položite na jezik, v ustih ne smete imeti hrane.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nimvastid, kot bi smeli

Če nehote vzamete več zdravila Nimvastid, kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pri nekaterih ljudeh, ki so nehote vzeli preveč zdravila Nimvastid, je prišlo do navzee (slabosti s siljenjem na bruhanje), bruhanja, driske, zvišanega krvnega tlaka in halucinacije. Lahko pride tudi do počasnega utripa srca in omedlevice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nimvastid

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Nimvastid, počakajte in ob običajnem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki bodo morda pogostejši na začetku jemanja zdravila in ob povečanju odmerka. Ko se telo na zdravilo navadi, običajno počasi izginejo.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vrtoglavost
- izguba apetita
- prebavne težave, kot so navzea (slabost s siljenjem na bruhanje) ali bruhanje, driska

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- potenje
- glavobol
- zgaga
- hujšanje
- bolečine v trebuhu
- občutek vznemirjenosti
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- splošno slabo počutje
- tresenje ali občutek zmedenosti
- zmanjšan apetit
- nočne more

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- depresija
- nespečnost
- omedlevica ali nezgodni padci
- spremembe v delovanju jeter

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- bolečina v prsih
- izpuščaj, srbenje
- napadi krčev (epileptični napadi)
- razjede želodca ali črevesja

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- visok krvni tlak
- okužba sečil
- vidna zaznava nečesa, česar v resnici ni tam (halucinacije)
- motnje srčnega ritma, kot sta prepočasen ali prehitro srčni utrip

- krvavitev iz črevesja – kaže se kot kri v blatu ali pri bruhanju
- vnetje trebušne slinavke – znaki vključujejo hudo bolečino v zgornjem delu trebuha, pogosto z občutkom slabosti (navzeo) in bruhanjem
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov, na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- močno bruhanje, ki lahko povzroči raztrganje požiralnika (cevi med usti in želodcem)
- dehidracija (čezmerna izguba tekočine)
- jetrne motnje (porumenelost kože, porumenelost očesnih beločnic, nenormalno temen seč nepojasnjena slabost v želodcu, bruhanje, utrujenost in izguba apetita)
- agresivnost, občutek nemira
- neredno bitje srca

Bolniki z demenco v povezavi s Parkinsonovo boleznijo

Pri teh bolnikih so nekateri neželeni učinki bolj pogosti, poleg tega pa se pri njih pojavljajo nekateri dodatni neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tresenje
- omotičnost
- nezgodni padec

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- občutek nemira
- počasen in hiter srčni utrip
- nespečnost
- čezmerno slinjenje in dehidracija
- neobičajno počasni gibi ali nehoteni gibi
- poslabšanje znakov Parkinsonove bolezni ali pojav podobnih znakov, na primer togih mišic ali težav pri izvajanju gibov in mišične šibkosti

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nepravilen srčni utrip in motnje koordinacije gibov

Drugi neželeni učinki, ki so jih opažali pri uporabi rivastigmin transdermalnih obližev in bi se lahko pojavili tudi pri uporabi orodisperzibilnih tablet:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- huda zmedenost
- urinska inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hiperaktivnost (povečana stopnja aktivnosti, nemir)

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijske reakcije na mestu uporabe obliža, kot je pojav mehurjev ali vnete kože

Če se pojavijo takšni neželeni učinki, obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o

varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nimvastid

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nimvastid

- Učinkovina je rivastigminijev hidrogentartrat.
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje rivastigminijev hidrogentartrat v količini, ki ustreza 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ali 6 mg rivastigmina.
- Druge sestavine zdravila so manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, aroma spearmint (eterično olje poprove mete, koruzni maltodekstrin), aroma poprove mete (maltodekstrin, arabski gumi, sorbitol (E420), olje divje mete, L-mentol), krosповidon, kalcijev silikat, magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Nimvastid vsebuje sorbitol (E420)".

Izgled zdravila Nimvastid in vsebina pakiranja

Orodisperzibilne tablete so bele in okrogle oblike.

Na voljo so perforirani enoodmerni pretisni omoti iz OPA/Al/PVC folije in PET/Al folije, ki se odlepi, s 14 x 1 (samo za 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ali 112 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

Nederland

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 100

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.