

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

Nimvastid 3 mg твърди капсули

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули

Nimvastid 6 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 1,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Nimvastid 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 3 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 4,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Nimvastid 6 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 6 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

Бял до почти бял прах в капсула с жълта капачка и жълто тяло.

Nimvastid 3 mg твърди капсули

Бял до почти бял прах в капсула с оранжева капачка и оранжево тяло.

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули

Бял до почти бял прах в капсула с кафеникаво-червена капачка и кафеникаво-червено тяло.

Nimvastid 6 mg твърди капсули

Бял до почти бял прах в капсула с кафеникаво-червена капачка и оранжево тяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на

Алцхаймерова деменция или деменция, свързана с болестта на Паркинсон.
Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще следи приема на лекарствения продукт от пациента.

Дозировка

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти на ден със закуската и вечерята. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Начална доза

1,5 mg два пъти на ден.

Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти на ден. Ако тази доза е с добра поносимост след минимум две седмици лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти на ден. Последващите повишения до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти на ден трябва също да се основават на добрата поносимост на настоящата доза и могат да се обмислят след минимум две седмици лечение с това ниво на дозата.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремни болки или загуба на апетит), отслабване на телго или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациентите с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, те могат да се преодолеят чрез пропускане на една или повече дози. Ако нежеланата реакция персистира, дневната доза трябва временно да се понижи до предходната доза с добра поносимост или да се спре лечението.

Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти на ден. За да се постигне максимална терапевтична полза, пациентите трябва да се поддържат на най-високата, добре поносима, доза. Препоръчаната максимална дневна доза е 6 mg два пъти на ден.

Поддържащото лечение може да се продължи докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да се преоценява редовно, особено за пациентите, лекувани с дози под 3 mg два пъти на ден. Ако след 3 месеца лечение с поддържаща доза степента на влошаването на симптомите на деменцията на пациенти не се повлиява в благоприятна посока, лечението трябва да се спре. Спирането на лечението трябва да се обмисли и когато няма повече доказателства за терапевтичен ефект.

Индивидуалният отговор към ривастигмин не може да се предвиди. Въпреки това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон с умерено тежка деменция. Подобно на това по-голям ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Лечебният ефект не е изследван при плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 6 месеца.

Повторно започване на терапия

Ако лечението е прекъснато за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден. Титрирането на дозата след това трябва да се извършва както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане, независимо от това, Nimvastid капсули

може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Nimvastid в педиатричната популация при лечението на болест на Алцхаймер.

4.3 Противопоказания

Употребата на това лекарство е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, или към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение и обикновено са леки или умерени по тежест. Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващ се еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развият реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които са наблюдаван алергичен дерматит (дисеминиран), след приложение на ривастигмин, независимо от начина на приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат инструктирани.

Титриране на дозата: Наблюдавани са нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с Алцхаймерова деменция и влошаване на екстрапирамидните симптоми, особено на тремора, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон) скоро след повишаване на дозата. Те могат да отговорят на понижаването на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекъснат (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и

симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последици.

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теллото. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, са свързани с отслабване на телло при тези пациенти. По време на терапията трябва да се следи теллото на пациента.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечението с ривастигмин, е необходимо да се извърши подходящо коригиране на дозата според препоръките в точка 4.2. Някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Подобни събития настъпват особено след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

Удължен QT интервал, отчетен на електрокардиограма, може да възникне при пациенти, лекувани с определени лекарствени продукти инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, което е рисков фактор за възникване на *torsade de pointes*, предимно при пациенти с други рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуващо удължаване на QT интервала или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, или при пациенти с по-висок риск за развитие на *torsade de pointes*, например такива с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен миокарден инфаркт, брадиаритмия и склонност към хипокалиемия или хипомагниемия, или приемащи по същото време лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на QT интервала и/или *torsade de pointes*. Може също да се наложи клинично проследяване (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Трябва да се внимава с употребата на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синоатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви или пациенти с предиспозиция за тези заболявания.

Инхибиторите на холинестеразата трябва да се предписват внимателно при пациенти с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Холиномиметиците могат да индуцират или да доведат до екзацербация на обструкция на пикочните пътища и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с предиспозиция за такива заболявания

Не е изследвана употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер или свързана с болестта на Паркинсон, други видове деменция или други типове разстройства на паметта (възрастов когнитивен упадък) и по тази причина не се препоръчва употребата при тези групи от пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици ривастигмин може да доведе до екзацербация или да индуцира екстрапирамидни симптоми. Наблюдавани са влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, нарушения на походката) и повишение на честотата или тежестта на тремора при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8). Тези реакции водят до спиране на ривастигмин в някои случаи (напр. спиране поради тремор 1,7% за ривастигмин спрямо 0% за плацебо). Препоръчва се клинично проследяване на тези нежелани реакции.

Специални популации

При пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Трябва стриктно да се спазват препоръките за титриране на дозата в зависимост от индивидуалната поносимост. Не са проучвани пациенти с

тежко чернодробно увреждане. Независимо от това, Nimvastid може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване. При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост, може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможни добавъчни ефекти ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксибутинин, толтеродин).

При съвместна употреба на различни бета блокери (включително атенолол) и ривастигмин се съобщават добавъчни ефекти водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп). Очаква се сърдечно-съдовите бета блокери да бъдат свързани с по-голям риск, но има получени съобщения и от пациенти, използващи други бета блокери. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на ривастигмин с бета блокери и други средства, водещи до брадикардия (напр. клас III антиаритмични средства, калциеви антагонисти, дигиталисови гликозиди, пилокарпин).

Тъй като брадикардията представлява рисков фактор за развитие на *torsades de pointes*, комбинирането на ривастигмин с лекарствени продукти, които могат да предизвикат удължаване на QT интервала или *torsades de pointes*, като например антипсихотици, напр някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цизарпид, циталопрам, дифеманил, еритромицин i.v., халопантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин, трябва да става при повишено внимание, като може да се наложи и клинично мониториране (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на ривастигмин и дигоксин.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин, метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите преминават през плацентата. Не е известно, дали това се случва и при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличаване на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Няма наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивната

способност при плъхове (вж. точка 5.3). Ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хора са неизвестни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да наруши способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини замаяност и сънливост главно при започване на лечението или повишаване на дозата. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, способността на пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин, да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се оценява от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции (НЛР) са стомашно-чревни, включващи гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Доказано е, че пациентките, участвали в клинични проучвания, са по-склонни от мъжете към стомашно-чревни нежелани реакции и отслабване на тегло.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 и Таблица 2 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събрани са съобщения за следните нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, при пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани с ривастигмин.

Таблица 1

Инфекции и инфестации Много редки	Уринарна инфекция
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести Чести С неизвестна честота	Анорексия Намален апетит Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести Много редки С неизвестна честота	Кошмари Безпокойство Обърканост Тревожност Безсъние Депресия Халюцинации Агресивност, безпокойство

Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Нечести Редки Много редки	Замаяност Главоболие Сънливост Тремор Синкоп Припадъци Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Паркинсон)
Сърдечни нарушения Редки Много редки С неизвестна честота	Стенокардия Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Много чести Чести Редки Много редки Много редки С неизвестна честота	Гадене Повръщане Диария Коремни болки и диспепсия Стомашни и дуоденални язви Стомашно-чревни кръвоизливи Панкреатит Някои случаи на тежко повръщане се свързват с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения Нечести С неизвестна честота	Повишени чернодробни функционални показатели Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести Редки С неизвестна честота	Хиперхидроза Обриви Сърбеж, алергичен дерматит (десеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести Чести Нечести	Умора и астения Неразположение Припадък
Изследвания Чести	Загуба на тегло

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани по време на клинични проучвания, проведени при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с ривастигмин капсули.

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето Чести Чести	Намален апетит Дехидратация
---	--------------------------------

Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Чести С неизвестна честота	Безсъние Тревожност Безпокойство Зрителни халюцинации Депресия Агресивност
Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести	Тремор Замаяност Сънливост Главоболие Болест на Паркинсон (влошаване) Брадиканезия Дискинезия Хипокинезия Ригидност тип “зъбчато колело” Дистония
Сърдечни нарушения Чести Нечести Нечести С неизвестна честота	Брадикардия Предсърдно мъждене Атриовентрикуларен блок Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Чести Нечести	Хипертония Хипотония
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Чести Чести Чести	Гадене Повръщане Диария Болка в корема и диспепсия Хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести С неизвестна честота	Хиперхидроза Алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести Чести Чести Чести	Много чести Умора и астения Нарушение на походката Паркинсонова походка

Таблица 3 посочва броя и процента на пациентите от специфичното 24-седмично клинично проучване, проведено с ривастигмин при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, с предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма.

Таблица 3

Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване	ривастигмин n (%)	плацебо n (%)
--	------------------------------	--------------------------

на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон		
Общо изследвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общо пациенти с предварително дефинирани НС	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор		
Припадък	37 (10,2)	7 (3,9)
Болест на Паркинсон (влошаване)	21 (5,8)	11 (6,1)
Хиперсаливация	12 (3,3)	2 (1,1)
Дискинезия	5 (1,4)	0
Паркинсонизъм	5 (1,4)	1 (0,6)
Хипокинезия	8 (2,2)	1 (0,6)
Нарушение на движението	1 (0,3)	0
Брадикинезия	1 (0,3)	0
Дистония	9 (2,5)	3 (1,7)
Патологична походка	3 (0,8)	1 (0,6)
Мускулна ригидност	5 (1,4)	0
Нарушение на равновесието	1 (0,3)	0
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	2 (1,1)
Ригидност	3 (0,8)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0
	1 (0,3)	0

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след предозирването.

Съобщавани са случаи на холинергична токсичност със симптоми, които се наблюдават при умерено мускариново отравяне като миоза, зачервяване на лицето, храносмилателни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишена бронхиална секреция, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, лакримация, хипотония и повишено слюноотделяне.

В по-тежките случаи могат да се появят и никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест, с възможен летален изход. Освен това има постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, обърканост, хипертония, халюцинации и общо неразположение.

Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране да не се прилага допълнителна доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозирването е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, инхибитори на холинестеразата, АТС код: N06DA03.

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от ривастигмин е доза-зависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин, е сходно с това на AChE.

Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 6-месечните периоди на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението), CIBIC-Plus (Оценка на лекаря за положителна промяна, въз основа на интервю с пациента [Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus] - обща цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице) и PDS (Скала за прогресия на влошаването [Progressive Deterioration Scale] - оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.).

Изследваните пациенти имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24.

На Таблица 4 по-долу са дадени резултатите от пациентите с клинично значим отговор, обединени от две проучвания с гъвкава доза, от общо три основни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция. Клинично значимото подобрене при тези проучвания е дефинирано *a priori* като подобрене с поне 4 точки по ADAS-Cog, подобрене по CIBIC-Плюс, или поне 10% подобрене по PDS.

Освен това на същата таблица е представена *post hoc* дефиницията на отговора. Вторичната дефиниция на отговора изисква подобрене по ADAS-Cog с 4 точки или повече, липса на влошаване по CIBIC-Плюс и липса на влошаване по PDS. Средната действителна дневна доза за отговорилите пациенти в групата на 6-12 mg, според тази дефиниция, е 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани при това показание, се различават и директните сравнения на резултатите за различните терапевтични средства не са валидни.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значим отговор (%)			
	Намерение за лечение		Последно осъществено наблюдение след това	
Мярка за отговор	ривастигмин 6-12 mg N=473	плацебо N=472	ривастигмин 6-12 mg N=379	плацебо N=444
ADAS-Cog: подобрение с поне 4 точки	21***	12	25***	12
SIBIC-Плюс: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение с поне 10%	26***	17	30***	18
Подобрение с поне 4 точки по ADAS-Cog без влошаване по SIBIC-Плюс и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични проучвания при деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Паркинсон, е показана при едно 24-седмично многоцентрово двойносляпо, плацебо-контролирано основно проучване и неговата 24-седмична открита разширена фаза. Пациентите, участвали в това проучване, имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24. Ефикасността е установена чрез използване на две независими скали, които са оценявани на редовни интервали по време на 6 месечния период на лечение, както е показано на Таблица 5 по-долу: ADAS-Cog, мярка за когнитивната функция и цялостната оценка ADCS-CGIS (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Цялостно впечатление на клинициста за промяната).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog ривастигмин	ADAS-Cog плацебо	ADCS-CGIC ривастигмин	ADCS-CGIC плацебо
ITT + RDO група	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ниво ± CO Средна промяна след 24 седмици ± CO	23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n/a 3,8 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
ITT - LOCF група	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средно изходно ниво ± CO Средна промяна след 24 седмици ± CO	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	n/a 3,7 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5

Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо	3,54 ¹ <0,001 ¹	n/a <0,001 ²
---	--	----------------------------

¹ Въз основа на ANCOVA с лечението и държавата като фактори и изходното ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене.

² За удобство са представени средните стойности, анализът по категории е извършен като е използван теста на van Elteren

ITT: Намерение за лечение (Intent-To-Treat); RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (Retrieved Drop Outs); LOCF: Последно извършено наблюдение (Last Observation Carried Forward).

Въпреки, че лечебният ефект е показан за цялата популация на проучването, данните предполагат, че по-голям терапевтичен ефект в сравнение с плацебо се наблюдава при подгрупата пациенти с умерена деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Подобно на това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog ривастигмин	ADAS-Cog плацебо	ADAS-Cog ривастигмин	ADAS-Cog плацебо
	Пациенти със зрителни халюцинации		Пациенти без зрителни халюцинации	
ITT + RDO популация	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Средно изходно ниво ± CO	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Средна промяна след 24 седмици ± CO	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Пациенти с умерена деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно ниво ± CO	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Средна промяна след 24 седмици ± CO	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо	4.73 ¹ 0.002 ¹		2.14 ¹ 0.010 ¹	

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори и изходното ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене.

ITT: Намерение за лечение (Intent-To-Treat); RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (Retrieved Drop Outs)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на

резултатите от проучванията с ривастигмин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция и деменция, при идиопатична болест на Паркинсон (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 1 час. В резултат на взаимодействието на ривастигмин с таргетния ензим, повишението на бионаличността е около 1,5 пъти по-високо от очакваното от повишението на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около $36\% \pm 13\%$. Приемът на ривастигмин по време на хранене забавя абсорбцията (T_{max}) с 90 минути и понижава C_{max} и повишава AUC с приблизително 30%.

Разпределение

Свързването на ривастигмин с плазмените белтъци е приблизително 40%. Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен (полуживотът в плазмата е приблизително 1 час) главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на проучванията *in vitro* не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от следните цитохром изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучванията при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg.

Елиминиране

В урината не се открива непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране. След прилагането на ^{14}C -ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса. Липсва кумулиране на ривастигмин или на декарбамилирания метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болест на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) при перорален прием на ривастигмин в дози до 12 mg/ден.

Старческа възраст

Въпреки че бионаличността на ривастигмин при хора в старческа възраст е по-висока отколкото при млади здрави доброволци, проучванията при пациенти с болест на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността с възрастта.

Чернодробно увреждане

C_{max} на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

C_{max} и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при лица с умерено бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при лица с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10^4 пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен. Главният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за канцерогенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболитите му е по-ниска от експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията на пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. В проучвания на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета и репродуктивната способност нито при поколението на родителите, нито при малките на тези родители.

В проучване при зайци е установен потенциал на ривастигмин да предизвиква леко дразнене на очите/лигавиците.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

Nimvastid 3 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Желатин

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Желатин

Nimvastid 6 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (PVC/PVDC/Al фолио): 14 (само за 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 или 112 твърди капсули в кутия.

HDPE контейнер: 200 или 250 твърди капсули в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

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

Nimvastid 3 mg твърди капсули

28 hard capsules: EU/1/09/525/008
30 hard capsules: EU/1/09/525/009
56 hard capsules: EU/1/09/525/010

60 hard capsules: EU/1/09/525/011
112 hard capsules: EU/1/09/525/012
200 hard capsules: EU/1/09/525/048
250 hard capsules: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4.5 mg твърди капсули
28 hard capsules: EU/1/09/525/014
30 hard capsules: EU/1/09/525/015
56 hard capsules: EU/1/09/525/016
60 hard capsules: EU/1/09/525/017
112 hard capsules: EU/1/09/525/018
200 hard capsules: EU/1/09/525/049
250 hard capsules: EU/1/09/525/019

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 Май 2009 г.
Дата на последно подновяване: 16 Януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогентаграт, съответстващ на 1,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 5,25 µg сорбитол (E 420).

Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогентаграт, съответстващ на 3 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 10,5 µg сорбитол (E 420).

Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогентаграт, съответстващ на 4,5 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 15,75 µg сорбитол (E 420).

Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогентаграт, съответстващ на 6 mg ривастигмин (*rivastigmine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 21 µg сорбитол (E 420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.

Таблетките са кръгли и бели.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция или деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще следи приема на лекарствения продукт от пациента.

Дозировка

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти на ден със закуската и вечерята.

Nimvastid таблетки, диспергиращи се в устата, трябва да се поставят в устата, където бързо се разтварят в слюнката и по този начин могат лесно да се погълнат. Изваждането на диспергиращата се таблетка цяла от устата е трудно. Тъй като диспергиращата се таблетка е чуплива, тя трябва да се приеме веднага след отварянето на блистера. Ривастигмин, таблетките, диспергиращи се в устата, са биоеквивалентни на ривастигмин капсули, с подобно ниво и степен на абсорбция. Те имат същата дозировка и честота на приложение като капсулите ривастигмин. Ривастигмин, таблетки, диспергиращи се в устата могат да се използват като алтернатива на ривастигмин капсули.

Начална доза

1,5 mg два пъти на ден.

Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти на ден. Ако тази доза е с добра поносимост след минимум две седмици лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти на ден. Последващите повишения до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти на ден трябва също да се основават на добрата поносимост на настоящата доза и могат да се обмислят след минимум две седмици лечение с това ниво на дозата.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремни болки или загуба на апетит), отслабване на тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациентите с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, те могат да се преодолеят чрез пропускане на една или повече дози. Ако нежеланата реакция персистира, дневната доза трябва временно да се понижи до предходната доза с добра поносимост или да се спре лечението.

Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти на ден. За да се постигне максимална терапевтична полза, пациентите трябва да се поддържат на най-високата, добре поносима, доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти на ден.

Поддържащото лечение може да се продължи докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да се преоценява редовно, особено за пациентите, лекувани с дози под 3 mg два пъти на ден. Ако след 3 месеца лечение с поддържаща доза степента на влошаването на симптомите на деменцията на пациенти не се повлиява в благоприятна посока, лечението трябва да се спре. Спирането на лечението трябва да се обмисли и когато няма повече доказателства за терапевтичен ефект.

Индивидуалният отговор към ривастигмин не може да се предвиди. Въпреки това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон с умерено тежка деменция. Подобно на това по-голям ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Лечебният ефект не е изследван при плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 6 месеца.

Повторно започване на терапия

Ако лечението е прекъснато за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден. Титрирането на дозата след това трябва да се извършва както е описано по-горе.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане, независимо от това, Nimvastid таблетки може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Nimvastid в педиатричната популация при лечението на болест на Алцхаймер.

4.3 Противопоказания

Употребата на това лекарство е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение и обикновено са леки или умерени по тежест. Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващ се еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развият реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които е наблюдаван алергичен дерматит (дисеминиран), след приложение на ривастигмин, независимо от начина на приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат инструктирани.

Титриране на дозата: Наблюдавани са нежеланите реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с Алцхаймерова деменция и влошаване на екстрапирамидните симптоми, особено на тремора, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон) скоро след повишаване на дозата. Те могат да отговорят на понижаването на дозата. В други случаи ривастигмин е бил прекъснат (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни инфузии, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последици.

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи телното. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, са свързани с отслабване на телно при тези пациенти. По време на терапията трябва да се следи телното на пациента.

В случай на тежко повръщане, свързано с лечението с ривастигмин, е необходимо да се извърши подходящо коригиране на дозата според препоръките в точка 4.2. Някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Подобни събития настъпват особено след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

Удължен QT интервал, отчетен на електрокардиограма, може да възникне при пациенти, лекувани с определени лекарствени продукти инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, което е рисков фактор за възникване на *torsade de pointes*, предимно при пациенти с други рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуващо удължаване на QT интервала или с фамилен анамнез за удължен QT интервал, или при пациенти с по-висок риск за развитие на *torsade de pointes*, например такива с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен миокарден инфаркт, брадиаритмия и склонност към хипокалиемия или хипомагниемия, или приемащи по същото време лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на QT интервала и/или *torsade de pointes*. Може също да се наложи клинично проследяване (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Трябва да се внимава с употребата на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синаатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви или пациенти с предиспозиция за тези заболявания.

Инхибиторите на холинестеразата трябва да се предписват внимателно при пациенти с анамнез за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Холиномиметиците могат да индуцират или да доведат до екзацербация на обструкция на пикочните пътища и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с предиспозиция за такива заболявания

Не е изследвана употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер или свързана с болестта на Паркинсон, други видове деменция или други типове разстройства на паметта (възрастов когнитивен упадък) и по тази причина не се препоръчва употребата при тези групи от пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици ривастигмин може да доведе до екзацербация или да индуцира екстрапирамидни симптоми. Наблюдавани са влошаване (включително

брадикинезия, дискинезия, нарушения на походката) и повишение на честотата или тежестта на тремора при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8). Тези реакции водят до спиране на ривастигмин в някои случаи (напр. спиране поради тремор 1,7% за ривастигмин спрямо 0% за плацебо). Препоръчва се клинично проследяване на тези нежелани реакции.

Специални популации

При пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Трябва стриктно да се спазват препоръките за титриране на дозата в зависимост от индивидуалната поносимост. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Независимо от това, Nimvastid може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване.

При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции.

Nimvastid съдържа сорбитол (E 420)

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост, може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможни добавъчни ефекти ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксибутинин, толтеродин).

При съвместна употреба на различни бета блокери (включително атенолол) и ривастигмин се съобщават добавъчни ефекти водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп). Очаква се сърдечно-съдовите бета блокери да бъдат свързани с по-голям риск, но има получени съобщения и от пациенти, използващи други бета блокери. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на ривастигмин с бета блокери и други средства, водещи до брадикардия (напр. клас III антиаритмични средства, калциеви антагонисти, дигиталисови гликозиди, пилокарпин).

Тъй като брадикардията представлява рисков фактор за развитие на *torsades de pointes*, комбинирането на ривастигмин с лекарствени продукти, които могат да предизвикат удължаване на QT интервала или *torsades de pointes*, като например антипсихотици, напр някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цизарпид, циталопрам, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин, трябва да става при повишено внимание, като може да се наложи и клинично мониториране (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на дигоксин и ривастигмин.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин, метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира

медиацията от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите преминават през плацентата. Не е известно, дали това се случва и при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличаване на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Няма наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове (вж. точка 5.3). Ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хора са неизвестни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да наруши способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини замаяност и сънливост главно при започване на лечението или повишаване на дозата. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, способността на пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин, да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се оценява от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции (НЛР) са стомашно-чревни, включващи гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Доказано е, че пациентките, участвали в клинични проучвания, са по-склонни от мъжете към стомашно-чревни нежелани реакции и отслабване на тегло.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 и Таблица 2 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събрани са съобщения за следните нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, при пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани с ривастигмин.

Таблица 1

Инфекции и инфестации Много редки	Уринарна инфекция
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести Чести	Анорексия Намален апетит

С неизвестна честота	Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести Много редки С неизвестна честота	Кошмари Безпокойство Обърканост Тревожност Безсъние Депресия Халюцинации Агресивност, безпокойство
Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Нечести Редки Много редки	Замаяност Главоболие Сънливост Тремор Синкоп Припадъци Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Паркинсон)
Сърдечни нарушения Редки Много редки С неизвестна честота	Стенокардия Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Много чести Чести Редки Много редки Много редки С неизвестна честота	Гадене Повръщане Диария Коремни болки и диспепсия Стомашни и дуоденални язви Стомашно-чревни кръвоизливи Панкреатит Някои случаи на тежко повръщане се свързват с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения Нечести С неизвестна честота	Повишени чернодробни функционални показатели Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести Редки С неизвестна честота	Хиперхидроза Обриви Сърбеж, алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести Чести Нечести	Умора и астения Неразположение Припадък
Изследвания Чести	Загуба на тегло

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани по време на клинични проучвания,

проведени при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с ривастигмин капсули.

Таблица 2

Нарушения на метаболизма и храненето Чести Чести	Намален апетит Дехидратация
Психични нарушения Чести Чести Чести Чести Чести С неизвестна честота	Безсъние Тревожност Безпокойство Зрителни халюцинации Депресия Агресивност
Нарушения на нервната система Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести	Тремор Замаяност Сънливост Главоболие Болест на Паркинсон (влошаване) Брадикинезия Дискинезия Хипокинезия Ригидност тип “зъбчато колело” Дистония
Сърдечни нарушения Чести Нечести Нечести С неизвестна честота	Брадикардия Предсърдно мъждене Атриовентрикуларен блок Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения Чести Нечести	Хипертония Хипотония
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Чести Чести Чести	Гадене Повръщане Диария Болка в корема и диспепсия Хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести С неизвестна честота	Хиперхидроза Алергичен дерматит (дисеминиран)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести Чести Чести Чести	Много чести Умора и астения Нарушение на походката Паркинсонова походка

Таблица 3 посочва броя и процента на пациентите от специфичното 24-седмично клинично проучване, проведено с ривастигмин при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, с предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма.

Таблица 3

Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ривастигмин n (%)	плацебо n (%)
Общо изследвани пациенти	362 (100)	179 (100)
Общо пациенти с предварително дефинирани НС	99 (27,3)	28 (15,6)
Тремор		
Припадък	37 (10,2)	7 (3,9)
Болест на Паркинсон (влошаване)	21 (5,8)	11 (6,1)
Хиперсаливация	12 (3,3)	2 (1,1)
Дискинезия	5 (1,4)	0
Паркинсонизъм	5 (1,4)	1 (0,6)
Хипокинезия	8 (2,2)	1 (0,6)
Нарушение на движението	1 (0,3)	0
Брадикинезия	1 (0,3)	0
Дистония	9 (2,5)	3 (1,7)
Патологична походка	3 (0,8)	1 (0,6)
Мускулна ригидност	5 (1,4)	0
Нарушение на равновесието	1 (0,3)	0
Мускулно-скелетна скованост	3 (0,8)	2 (1,1)
Ригидност	3 (0,8)	0
Моторна дисфункция	1 (0,3)	0
	1 (0,3)	0

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след предозирането.

Съобщавани са случаи на холинергична токсичност със симптоми, които се наблюдават при умерено мускариново отравяне като миоза, зачервяване на лицето, храносмилателни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишена бронхиална секреция, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, лакримация, хипотония и повишено слюноотделяне.

В по-тежките случаи могат да се появят и никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест, с възможен летален изход Освен това има постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, обърканост, хипертония, халюцинации.

Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране да не се прилага допълнителна доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, инхибитори на холинестеразата, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медиация когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от ривастигмин е доза-зависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин, е сходно с това на AChE.

Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 6-месечните периоди на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението), CIBIC-Plus (Оценка на лекаря за положителна промяна, въз основа на интервю с пациента [Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus] - обща цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице) и PDS (Скала за прогресия на влошаването [Progressive Deterioration Scale] - оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.).

Изследваните пациенти имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24.

На Таблица 4 по-долу са дадени резултатите от пациентите с клинично значим отговор, обединени от две проучвания с гъвкава доза, от общо три основни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция. Клинично значимото подобрене при тези проучвания е дефинирано *a priori* като подобрене с поне 4

точки по ADAS-Cog, подобрение по CIBIC-Плюс, или поне 10% подобрение по PDS.

Освен това на същата таблица е представена post hoc дефиницията на отговора. Вторичната дефиниция на отговора изисква подобрение по ADAS-Cog с 4 точки или повече, липса на влошаване по CIBIC-Плюс и липса на влошаване по PDS. Средната действителна дневна доза за отговорилите пациенти в групата на 6-12 mg, според тази дефиниция, е 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани при това показание, се различават и директните сравнения на резултатите за различните терапевтични средства не са валидни.

Таблица 4

	Пациенти с клинично значим отговор (%)			
	Намерение за лечение		Последно осъществено наблюдение след това	
Мярка за отговор	ривастигмин 6-12 mg N=473	плацебо N=472	ривастигмин 6-12 mg N=379	плацебо N=444
ADAS-Cog: подобрение с поне 4 точки	21***	12	25***	12
CIBIC-Плюс: подобрение	29***	18	32***	19
PDS: подобрение с поне 10%	26***	17	30***	18
Подобрение с поне 4 точки по ADAS-Cog без влошаване по CIBIC-Плюс и PDS	10*	6	12**	6

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

Клинични проучвания при деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Паркинсон, е показана при едно 24-седмично многоцентрово двойнослепо, плацебо-контролирано основно проучване и неговата 24-седмична открита разширена фаза. Пациентите, участвали в това проучване, имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24. Ефикасността е установена чрез използване на две независими скали, които са оценявани на редовни интервали по време на 6 месечния период на лечение, както е показано на Таблица 5 по-долу: ADAS-Cog, мярка за когнитивната функция и цялостната оценка ADCS-CGIS (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Цялостно впечатление на клинициста за промяната).

Таблица 5

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog ривастигмин	ADAS-Cog плацебо	ADCS-CGIS ривастигмин	ADCS-CGIS плацебо
ITT + RDO група	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Средно изходно ниво ± CO Средна промяна след 24 седмици ± CO	23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n/a 3,8 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5

Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо ITT - LOCF група Средно изходно ниво ± CO		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Средна промяна след 24 седмици ± CO	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо		3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²

¹ Въз основа на ANCOVA с лечението и държавата като фактори и изходното ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене.

² За удобство са представени средните стойности, анализът по категории е извършен като е използван теста на van Elteren

ITT: Намерение за лечение (Intent-To-Treat); RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (Retrieved Drop Outs); LOCF: Последно извършено наблюдение (Last Observation Carried Forward).

Въпреки, че лечебният ефект е показан за цялата популация на проучването, данните предполагат, че по-голям терапевтичен ефект в сравнение с плацебо се наблюдава при подгрупата пациенти с умерена деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Подобно на това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6).

Таблица 6

Деменция, свързана с болестта на Паркинсон	ADAS-Cog ривастигмин	ADAS-Cog плацебо	ADAS-Cog ривастигмин	ADAS-Cog плацебо
	Пациенти със зрителни халюцинации		Пациенти без зрителни халюцинации	
ITT + RDO популация	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Средно изходно ниво ± CO	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Средна промяна след 24 седмици ± CO	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Коригирана разлика в лечението p-стойност спрямо плацебо		4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹
	Пациенти с умерена деменция (MMSE 10-17)		Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24)	

ITT + RDO популация	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Средно изходно ниво ± CO	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Средна промяна след 24 седмици ± CO	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Коригирана разлика в лечението	4.73 ¹		2.14 ¹	
p-стойност спрямо плацебо	0.002 ¹		0.010 ¹	

¹ Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори и изходното ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене. ITT: Намерение за лечение (Intent-To-Treat); RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (Retrieved DropOuts)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривастигмин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция и деменция, при идиопатична болест на Паркинсон (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ривастигмин, таблетки, диспергиращи се в устата е биоеквивалентен на ривастигмин капсули, със сходно ниво и степен на абсорбция. Ривастигмин, таблетки диспергиращи се в устата може да се използва като алтернатива на ривастигмин капсули.

Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 1 час. В резултат на взаимодействието на ривастигмин с таргетния ензим, повишението на бионаличността е около 1,5 пъти по-високо от очакваното от повишението на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36%±13%. Приемът на ривастигмин по време на хранене забавя абсорбцията (T_{max}) с 90 минути и понижава C_{max} и повишава AUC с приблизително 30%.

Разпределение

Свързването на ривастигмин с плазмените белтъци е приблизително 40%. Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен (полуживотът в плазмата е приблизително 1 час) главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на проучвания *in vitro* не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от следните цитохром изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучвания *in vitro* и при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg.

Елиминиране

В урината не се открива непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране. След прилагането на ¹⁴C-ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса. Липсва кумулиране на ривастигмин или на

декарбамилирания метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болест на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) при перорален прием на ривастигмин в дози до 12 mg/ден.

Старческа възраст

Въпреки че бионаличността на ривастигмин при хора в старческа възраст е по-висока отколкото при млади здрави доброволци, проучванията при пациенти с болест на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността с възрастта.

Чернодробно увреждане

C_{max} на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

C_{max} и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при лица с умерено бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C_{max} и AUC на ривастигмин при лица с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10^4 пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен. Главният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за карцерогенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболитите му е по-ниска от експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията на пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. В проучванията на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета и репродуктивната способност нито при поколенията на родителите, нито при малките на тези родители.

В проучване при зайци е установен потенциал на ривастигмин да предизвиква леко дразнене на очите/лигавиците.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Аромат на джоджен (ментово масло, царевичен малтодекстрин)
Аромат на мента (малтодекстрин, арабска гума, сорбитол (Е 420), масло от полска мента, L-ментол)
Кросповидон
Калциев силикат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

14 x 1 (само за 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 или 112 x 1 таблетка в перфориран еднодозов блистер от ОРА/Al/PVC фолио и PET/Al отлепващо се фолио, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

14 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/026

28 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/027

30 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/028

56 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/029

60 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/030

112 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

28 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/027

30 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/028

56 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/029

60 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/030

112 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/031

Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

28 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/027

30 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/028
56 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/029
60 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/030
112 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/031

Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

28 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/027
30 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/028
56 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/029
60 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/030
112 x 1 таблетка, диспергиращи се в устата: EU/1/09/525/031

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 Май 2009 г.

Дата на последно подновяване: 16 Януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И КОНТЕЙНЕР И ЕТИКЕТ НА КОНТЕЙНЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всека твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 1,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

блистер:

14 твърди капсули

28 твърди капсули

30 твърди капсули

56 твърди капсули

60 твърди капсули

112 твърди капсули

контейнер:

200 твърди капсули

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 1,5 mg (само на картонената кутия)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

(само на картонената кутия)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

(само на картонената кутия)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И КОНТЕЙНЕР И ЕТИКЕТ НА КОНТЕЙНЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 3 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеяка твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 3 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

блистер:

28 твърди капсули

30 твърди капсули

56 твърди капсули

60 твърди капсули

112 твърди капсули

контейнер:

200 твърди капсули

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 твърди капсули: EU/1/09/525/008

30 твърди капсули: EU/1/09/525/009

56 твърди капсули: EU/1/09/525/010

60 твърди капсули: EU/1/09/525/011

120 твърди капсули: EU/1/09/525/012

200 твърди капсули: EU/1/09/525/048

250 твърди капсули: EU/1/09/525/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 3 mg (само на картонената кутия)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

(само на картонената кутия)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

(само на картонената кутия)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 3 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И КОНТЕЙНЕР- ЕТИКЕТ НА КОНТЕЙНЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всека твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 4,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

блистер:

28 твърди капсули

30 твърди капсули

56 твърди капсули

60 твърди капсули

112 твърди капсули

контейнер:

200 твърди капсули

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 твърди капсули: EU/1/09/525/014

30 твърди капсули: EU/1/09/525/015

56 твърди капсули: EU/1/09/525/016

60 твърди капсули: EU/1/09/525/017

120 твърди капсули: EU/1/09/525/018

200 твърди капсули: EU/1/09/525/049

250 твърди капсули: EU/1/09/525/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 4,5 mg (само на картонената кутия)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

(само на картонената кутия)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

(само на картонената кутия)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И КОНТЕЙНЕР- ЕТИКЕТ НА КОНТЕЙНЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 6 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всека твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогентаграт, съответстващ на 6 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

блистер:

28 твърди капсули

30 твърди капсули

56 твърди капсули

60 твърди капсули

112 твърди капсули

контейнер:

200 твърди капсули

250 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 твърди капсули: EU/1/09/525/020

30 твърди капсули: EU/1/09/525/021

56 твърди капсули: EU/1/09/525/022

60 твърди капсули: EU/1/09/525/023

120 твърди капсули: EU/1/09/525/024

200 твърди капсули: EU/1/09/525/050

250 твърди капсули: EU/1/09/525/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 6 mg (само на картонената кутия)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

(само на картонената кутия)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

(само на картонената кутия)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 6 mg твърди капсули

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогенартарат, съответстващ на 1,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол (E 420).
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

14 x 1 таблетка, диспергираща се в устата (само за Nimvastid 1,5 mg)

28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

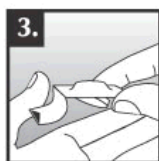
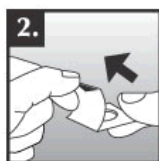
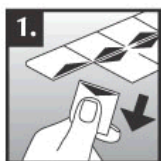
112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

Не пипайте таблетките с влажни ръце, тъй като това може да ги натроши.

1. Придържайте блистерната опаковка в краищата и отделете една блистерна клетка от останалата част на блистера чрез леко разкъсване по перфорацията около нея.
2. Повдигнете края на фолиото и го отстранете напълно.
3. Изсипете таблетката в ръка.
4. Поставете таблетката върху езика веднага след изваждането ѝ от опаковката.



Таблетката се разтваря в устата и се поглъща със или без вода.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

14 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/026
28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/027
30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/028
56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/029
60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/030
112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 1,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

1. Разкъсайте
2. Отстранете

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогенатартарат, съответстващ на 3 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол (E420).

Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

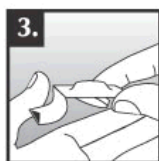
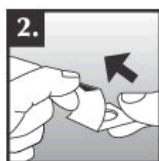
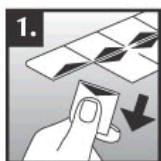
5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не пипайте таблетките с влажни ръце, тъй като това може да ги натроши.

1. Придържайте блистерната опаковка в краищата и отделете една част от блистерна клетка от останалата част на блистера чрез леко разкъсване по перфорацията около нея.
2. Повдигнете края на фолиото и го отстранете напълно.
3. Изсипете таблетката в ръка.
4. Поставете таблетката върху езика веднага след изваждането ѝ от опаковката.



Таблетката се разтваря в устата и се поглъща със или без вода.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/032
30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/033
56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/034
60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/035
112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/036

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

1. Разкъсайте
2. Отстранете

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всека таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогенатартарат, съответстващ на 4,5 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол (E420).

Преди употреба прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

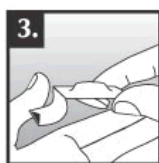
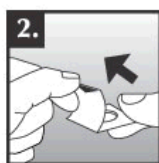
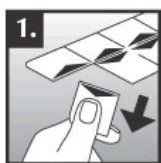
5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не пипайте таблетките с влажни ръце, тъй като това може да ги натроши.

1. Придържайте блистерната опаковка в краищата и отделете една част от блистерна клетка от останалата част на блистера чрез леко разкъсване по перфорацията около нея.
2. Повдигнете края на фолиото и го отстранете напълно.
3. Изсипете таблетката в ръка.
4. Поставете таблетката върху езика веднага след изваждането ѝ от опаковката.



Таблетката се разтваря в устата и се поглъща със или без вода.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/037
30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/038
56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/039
60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/040
112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/041

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 4,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

1. Разкъсайте.
2. Отстранете.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

ривастигмин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогенатарат, съответстващ на 6 mg ривастигмин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол (E420).
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

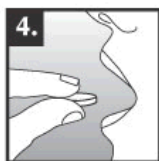
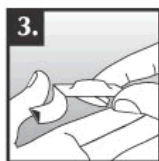
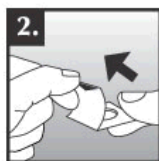
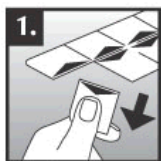
28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата
30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата
56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата
60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата
112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

Не пипайте таблетките с влажни ръце, тъй като това може да ги натроши.

1. Придържайте блистерната опаковка в краищата и отделете една част от блистерна клетка от останалата част на блистера чрез леко разкъсване по перфорацията около нея.
2. Повдигнете края на фолиото и го отстранете напълно.
3. Изсипете таблетката в ръка.
4. Поставете таблетката върху езика веднага след изваждането ѝ от опаковката.



Таблетката се разтваря в устата и се поглъща със или без вода.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/042
30 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/043
56 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/044
60 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/045
112 x 1 таблетка, диспергираща се в устата: EU/1/09/525/046

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nimvastid 6 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

ривастигмин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

1. Разкъсайте
2. Отстранете

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули
Nimvastid 3 mg твърди капсули
Nimvastid 4,5 mg твърди капсули
Nimvastid 6 mg твърди капсули
ривастигмин (rivastigmine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Nimvastid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nimvastid
3. Как да приемате Nimvastid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nimvastid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nimvastid и за какво се използва

Активното вещество на Nimvastid е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациентите с Алцхаймерова деменция или при пациентите с деменция при болест на Паркинсон, определени нервни клетки в мозъка умират, което води до освобождаването на високи нива на невротрансмитера ацетилхолин (субстанция, която позволява на нервните клетки да се свързват една с друга). Ривастигмин действа като блокира ензимите, които разрушават ацетилхолина – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Блокирайки тези ензими Nimvastid позволява да се достигнат високи нива на ацетилхолин в мозъка, които спомагат за намаляване на симптомите при болест на Алцхаймер и деменция, свързана с болест на Паркинсон.

Nimvastid се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция, прогресивно мозъчно заболяване, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и таблетките, диспергиращи се в устата могат да се използват също така за лечение на деменция при възрастни пациенти с болест на Паркинсон.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nimvastid

Не приемайте Nimvastid

- ако сте алергични към ривастигмин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате кожна реакция, разпространяваща се извън границите на пластира, ако има по-интензивна локална реакция (като поява на мехури, разрастващо се кожно възпаление, подуване) и ако не се подобри в рамките на 48 часа след отстраняване на трансдермалния пластир.

Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не приемайте Nimvastid.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Nimvastid:

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване като неправилен или бавен сърдечен ритъм, удължаване на QT интервала, фамилна анамнеза за удължен QT интервал, *torsade de pointes* (животозастрашаваща аритмия), или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта.
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко заболяване.
- ако имате или някога сте имали увредена бъбречна функция.
- ако имате или някога сте имали увредена чернодробна функция.
- ако имате треперене.
- ако имате ниско телесно тегло.
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Nimvastid в продължение на повече от три дни, не приемайте следващата доза преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

Деца и юноши

Няма съответно приложение на Nimvastid в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.

Други лекарства и Nimvastid

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Nimvastid не трябва да се дава заедно с други лекарства, които имат подобни на Nimvastid ефекти. Nimvastid може да взаимодейства с антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за облекчаване на коремни болки или спазми, за лечение на болест на Паркинсон, или за предотвратяване на болест на пътуването).

Nimvastid не трябва да се приема по едно и също време с метоклопрамид (лекарство, което се използва за облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане). Приемът на двете лекарства едновременно може да доведе до проблеми като изтръпване на крайниците и треперене на ръцете.

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Nimvastid, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъдат дадена упойка, тъй като Nimvastid може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на анестезия.

Необходимо е повишено внимание при прием на Nimvastid заедно с бета блокери (лекарства като атенолол, използвани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни проблеми). Приемът на двете лекарства едновременно може да предизвика проблеми като забавяне на сърдечната честота (брадикардия), което може да доведе до припадане или загуба на съзнание.

Необходимо е повишено внимание при прием на Nimvastid заедно с други лекарства, които може да повлияят сърдечния ритъм или електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от употребата на Nimvastid трябва да бъдат оценени спрямо възможните ефекти върху нероденото Ви дете. Nimvastid не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Не трябва да кърмите по време на лечението с Nimvastid.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар, ще Ви каже, дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Nimvastid може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако се почувствате замаяни или сънливи, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето внимание.

3. Как да приемате Nimvastid

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да започнете лечението

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Nimvastid да приемете.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Вашият лекар постепенно ще повишава дозата в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- Най-високата доза, която трябва да се приема е 6,0 mg два пъти дневно.

Вашият лекар редовно ще проверява дали при Вас лекарството има желан ефект. Вашият лекар също така ще проследява и теглото Ви, докато приемате това лекарство.

Ако повече от три дни не сте приемали Nimvastid, не приемайте следващата доза, преди да говорите с Вашия лекар.

Прием на лекарството

- Кажете на човека, който се грижи за Вас, че приемате Nimvastid.
- За да имате полза от лекарството, трябва да го приемате всеки ден.
- Приемайте Nimvastid два пъти на ден сутрин и вечер с храна.
- Поглъщайте капсулите цели с напитка.
- Не отваряйте и не стискайте капсулите.

Ако сте приели повече от необходимата доза Nimvastid

Ако случайно сте приели повече Nimvastid, отколкото трябва, информирайте Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинско наблюдение. Някои пациенти, които случайно са приели прекалено много Nimvastid, са имали повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане), диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Могат да се появят също забавяне на сърдечната дейност и припадъци.

Ако сте пропуснали да приемете Nimvastid

Ако видите, че сте пропуснали да приемете дозата си от Nimvastid, изчакайте и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате допълнително въпроси относно употребата на това лекарство, питайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организмът привикне към лекарството.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Чувство на замаяност
- Загуба на апетит
- Стомашни проблеми като повдигане (гадене) или позиви за поръщане (повръщане), диария

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини
- Загуба на тегло
- Коремна болка
- Чувство на тревожност
- Чувство на умора или слабост
- Общо неразположение
- Треперене или обърканост
- Намален апетит
- Кошмари

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Депресия
- Нарушения на съня
- Припадане или внезапна загуба на съзнание
- Промени в чернодробната функция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Гръдна болка
- Обрив, сърбеж
- Пристъпи (гърчове)
- Язви в стомаха или червата

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Проблеми със сърдечния ритъм, като ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Кървене от червата – изявяващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Силни позиви за повръщане (повръщане), които могат да причинят разкъсване на

тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)

- Дехидратация (загуба на много течност)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Агресивност, чувство на безпокойство
- Неправилен сърдечен ритъм

Пациенти с деменция и болест на Паркинсон

При тези пациенти някои от нежеланите реакции се наблюдават по-често. При тях също така се наблюдават и някои допълнителни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треперене
- Прималвяване
- Внезапно падане

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Безпокойство
- Забавен и ускорен сърдечен ритъм
- Нарушения на съня
- Прекомерно отделяне на слюнка и дехидратация
- Необичайно забавени движения или неконтролируеми движения
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията и мускулна слабост

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Неправилен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията

Други нежелани реакции, наблюдавани при ривастигмин трансдермален пластир, които могат да възникнат и при твърдите капсули:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Висока температура
- Силна обърканост
- Незадържане на урината (неспособност достатъчно да се задържа урината)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Свръхактивност (повишена активност, безпокойство)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергични реакции на мястото на поставяне на пластира, като например мехури или възпаление на кожата

Ако получите някоя от изброените нежелани реакции, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е възможно да се нуждаете от медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nimvastid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху опаковката след »Годен до:«. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nimvastid

- Активното вещество е ривастигминов хидрогенартарат. Всяка твърда капсула съдържа ривастигминов хидрогенартарат, съответстващ на 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg или 6 mg ривастигмин.
- Другите съставки на Nimvastid 1,5 mg капсули са микрокристална целулоза, хипромелоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат в капсулното съдържимо и титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и желатин в състава на капсулата.
- Другите съставки на Nimvastid 3 mg, 4,5 mg и 6 mg капсули са микрокристална целулоза, хипромелоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат в капсулното съдържимо и титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) и желатин в състава на капсулата.

Как изглежда Nimvastid и какво съдържа опаковката

Nimvastid 1,5 mg твърди капсули, които съдържат бял до почти бял прах, имат жълта капачка и жълто тяло.

Nimvastid 3 mg твърди капсули, които съдържат бял до почти бял прах, имат оранжева капачка и оранжево тяло.

Nimvastid 4,5 mg твърди капсули, които съдържат бял до почти бял прах, имат кафявочервена капачка и кафявочервено тяло.

Nimvastid 6 mg твърди капсули, които съдържат бял до почти бял прах, имат кафявочервена капачка и оранжево тяло.

Блистерна опаковка (PVC/PVDC/Al фолио): налични са кутии с 14 (само за 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 или 112 твърди капсули.

HDPE контейнер: налични са кутии с 200 или 250 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.

Lietuva
UAB KRKA Lietuva

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

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

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата
ривастигмин (rivastigmine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Nimvastid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nimvastid
3. Как да приемате Nimvastid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nimvastid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nimvastid и за какво се използва

Активното вещество на Nimvastid е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациентите с Алцхаймерова деменция или при пациентите с деменция при болест на Паркинсон, определени нервни клетки в мозъка умират, което води до освобождаването на високи нива на невротрансмитера ацетилхолин (субстанция, която позволява на нервните клетки да се свързват една с друга). Ривастигмин действа като блокира ензимите, които разрушават ацетилхолина – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Блокирайки тези ензими Nimvastid позволява да се достигнат високи нива на ацетилхолин в мозъка, които спомагат за намаляване на симптомите при болест на Алцхаймер и деменция, свързана с болест на Паркинсон.

Nimvastid се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция, прогресивно мозъчно заболяване, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и таблетките, диспергиращи се в устата могат да се използват също така за лечение на деменция при възрастни пациенти с болест на Паркинсон.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nimvastid

Не приемайте Nimvastid

- ако сте алергични към ривастигмин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате кожна реакция, разпространяваща се извън границите на пластира, ако има по-интензивна локална реакция (като поява на мехури, разрастващо се кожно възпаление, подуване) и ако не се подобри в рамките на 48 часа след отстраняване на трансдермалния пластир.

Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не приемайте Nimvastid.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Nimvastid:

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване като неправилен или бавен сърдечен ритъм, удължаване на QT интервала, фамилна анамнеза за удължен QT интервал, *torsade de pointes* (животозастрашаваща аритмия), или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта.
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко заболяване.
- ако имате или някога сте имали увредена бъбречна функция.
- ако имате или някога сте имали увредена чернодробна функция.
- ако имате треперене.
- ако имате ниско телесно тегло.
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Nimvastid в продължение на повече от три дни, не приемайте следващата доза преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

Деца и юноши

Няма съответно приложение на Nimvastid в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.

Други лекарства и Nimvastid

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Nimvastid не трябва да се дава заедно с други лекарства, които имат подобни на Nimvastid ефекти. Nimvastid може да взаимодейства с антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за облекчаване на коремни болки или спазми, за лечение на болест на Паркинсон, или за предотвратяване на болест на пътуването).

Nimvastid не трябва да се приема по едно и също време с метоклопрамид (лекарство, което се използва за облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане). Приемът на двете лекарства едновременно може да доведе до проблеми като изтръпване на крайниците и треперене на ръцете.

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Nimvastid, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъдат дадена упойка, тъй като Nimvastid може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на анестезия.

Необходимо е повишено внимание при прием на Nimvastid заедно с бета блокери (лекарства като атенолол, използвани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни проблеми). Приемът на двете лекарства едновременно може да предизвика проблеми като забавяне на сърдечната честота (брадикардия), което може да доведе до припадане или загуба на съзнание.

Необходимо е повишено внимание при прием на Nimvastid заедно с други лекарства, които може да повлияят сърдечния ритъм или електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от употребата на Nimvastid трябва да бъдат оценени спрямо възможните ефекти върху нероденото Ви дете. Nimvastid не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Не трябва да кърмите по време на лечението с Nimvastid.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар, ще Ви каже, дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Nimvastid може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако се почувствате замаяни или сънливи, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето вниманието.

Nimvastid съдържа сорбитол (E 420).

Nimvastid 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 0,00525 mg сорбитол във всяка таблетка, диспергираща се в устата от 1,5 mg.

Nimvastid 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 0,0105 mg сорбитол във всяка таблетка, диспергираща се в устата от 3 mg.

Nimvastid 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 0,01575 mg сорбитол във всяка таблетка, диспергираща се в устата от 4,5 mg.

Nimvastid 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 0,021 mg сорбитол във всяка таблетка, диспергираща се в устата от 6 mg.

3. Как да приемате Nimvastid

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да започнете лечението

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Nimvastid да приемете.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Вашият лекар постепенно ще повишава дозата в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- Най-високата доза, която трябва да се приема е 6,0 mg два пъти дневно.

Вашият лекар редовно ще проверява дали при Вас лекарството има желаните ефекти. Вашият лекар също така ще проследява и телото Ви, докато приемате това лекарство.

Ако повече от три дни не сте приемали Nimvastid, не приемайте следващата доза, преди да говорите с Вашия лекар.

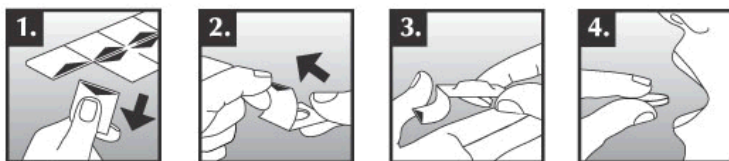
Прием на лекарството

- Кажете на човека, който се грижи за Вас, че приемате Nimvastid.
- За да имате полза от лекарството, трябва да го приемате всеки ден.
- Трябва да приемате Nimvastid два пъти дневно, веднъж със закуската и веднъж по време на вечерното хранене. Устата ви трябва да е празна преди да вземете таблетката.

Nimvastid таблетки, диспергиращи се в устата са крехки. Те не трябва да се избутват през фолиото на блистерната опаковка, тъй като това ще доведе до увреждане на таблетката. Не пипайте таблетките с мокри ръце, тъй като могат да се натрошат. Изваждайте таблетката от опаковката както следва:

- Дръжте блистера по краищата и отделете една блистерна клетка от останалата част на блистера с леко разкъсване по перфорацията около нея.

- Повдигнете края на фолиото и го отстранете напълно.
- Изсипете таблетката в ръка.
- Поставете таблетката върху езика веднага след изваждането ѝ от опаковката.



След няколко секунди тя започва да се разпада в устата и в последствие може да се преглътне без вода. Устата трябва да е празна, преди поставянето на таблетката върху езика.

Ако сте приели повече от необходимата доза Nimvastid

Ако случайно сте приели повече Nimvastid, отколкото трябва, информирайте Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинско наблюдение. Някои пациенти, които случайно са приели прекалено много Nimvastid, са имали повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане), диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Могат да се появят също забавяне на сърдечната дейност и припадъци.

Ако сте пропуснали да приемете Nimvastid

Ако видите, че сте пропуснали да приемете дозата си от Nimvastid, изчакайте и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате допълнително въпроси относно употребата на това лекарство, питайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организмът привикне към лекарството.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Чувство на замаяност
- Загуба на апетит
- Стомашни проблеми като повдигане (гадене) или позиви за поръщане (повръщане), диария

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини
- Загуба на тегло
- Коремна болка
- Чувство на тревожност
- Чувство на умора или слабост
- Общо неразположение
- Треперене или обърканост
- Намален апетит

- Кошмари

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Депресия
- Нарушения на съня
- Припадане или внезапна загуба на съзнание
- Промени в чернодробната функция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Гръдна болка
- Обрив, сърбеж
- Пристъпи (гърчове)
- Язви в стомаха или червата

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Проблеми със сърдечния ритъм, като ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Кървене от червата – излявяващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Силни позиви за повръщане (повръщане), които могат да причинят разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)
- Дехидратация (загуба на много течност)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Агресивност, чувство на безпокойство
- Неправилен сърдечен ритъм

Пациенти с деменция и болест на Паркинсон

При тези пациенти някои от нежеланите реакции се наблюдават по-често. При тях също така се наблюдават и някои допълнителни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треперене
- Прималяване
- Внезапно падане

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Безпокойство
- Забавен и ускорен сърдечен ритъм
- Нарушения на съня
- Прекомерно отделяне на слюнка и дехидратация
- Необичайно забавени движения или неконтролируеми движения
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията и мускулна слабост

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Неправилен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията

Други нежелани реакции, наблюдавани при ривастигмин трансдермален пластир, които могат да възникнат и при таблетките, диспергиращи се в устата:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Висока температура
- Силна обърканост
- Незадържане на урината (неспособност достатъчно да се задържа урината)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Свръхактивност (повишена активност, безпокойство)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергични реакции на мястото на поставяне на пластира, като например мехури или възпаление на кожата

Ако получите някоя от изброените нежелани реакции, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е възможно да се нуждаете от медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nimvastid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху опаковката след »Годен до:«. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nimvastid

- Активното вещество е ривастигминов хидрогентагтарат.

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа ривастигминов хидрогентагтарат, съответстващ на 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg или 6 mg ривастигмин.

- Другите съставки са манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, аромат на градинска мента (ментово масло, царевичен малтодекстрин), аромат на джоджен (малтодекстрин, арабска гума, сорбитол (E420), ментово масло, L-ментол), кросповидон, калциев силикат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „, Nimvastid съдържа сорбитол (E420)“.

Как изглежда Nimvastid и какво съдържа опаковката

Таблетките, диспергиращи се в устата са кръгли и бели таблетки.

Налични са 14 x 1 (само за 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 или 112 x 1 таблетка в перфориран еднодозов блистер от ОРА/АI/PVC фолио и PET/АI отлепващо се фолио. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.