

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule  
Nimvastid 3 mg tvrde kapsule  
Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule  
Nimvastid 6 mg tvrde kapsule

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg rivastigmina.

Nimvastid 3 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 3 mg rivastigmina.

Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 4,5 mg rivastigmina.

Nimvastid 6 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 6 mg rivastigmina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda kapsula.

Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule  
Bijeli do gotovo bijeli prašak u kapsuli sa žutom kapicom i žutim tijelom.

Nimvastid 3 mg tvrde kapsule  
Bijeli do gotovo bijeli prašak u kapsuli s narančastom kapicom i narančastim tijelom.

Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule  
Bijeli do gotovo bijeli prašak u kapsuli sa smečkastocrvenom kapicom i smečkastocrvenim tijelom.

Nimvastid 6 mg tvrde kapsule  
Bijeli do gotovo bijeli prašak u kapsuli sa smečkastocrvenom kapicom i narančastim tijelom.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.  
Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije ili demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.  
Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjericama. Liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati uzima li bolesnik lijek.

### Doziranje

Rivastigmin treba primjenjivati dva puta dnevno, uz jutarnji i večernji obrok. Kapsule treba cijele progutati.

### Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

### Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza nakon najmanje dva tjedna liječenja dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Daljnja se povećanja na dozu od 4,5 mg, a zatim na 6 mg dva puta dnevno, trebaju također zasnovati na dobroj podnošljivosti trenutne doze, a mogu se razmatrati nakon najmanje dva tjedna liječenja s tom dozom.

Ako se u bolesnika s demencijom koja je povezana s Parkinsonovom bolešću tijekom liječenja uoče nuspojave (npr. mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili gubitak teka), smanjenje tjelesne težine ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma (npr. tremora), oni se mogu izbjeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako nuspojave i dalje traju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnosio ili se liječenje može prekinuti.

### Doza održavanja

Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno.

Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok za bolesnika postoji korist od liječenja. Zbog toga je potrebno redovito provjeravati kliničku korist primjene rivastigmina, osobito u bolesnika koji se liječe dozama manjim od 3 mg dva puta dnevno. Ako nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne dođe do povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije u bolesnika, liječenje treba prekinuti. Na prekid liječenja treba također pomišljati kad više nije prisutan dokaz terapijskog učinka.

Individualni odgovor na rivastigmin ne može se predvidjeti. No, veći terapijski učinak uočen je u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i umjerenom demencijom. Slično tome, zapažen je veći učinak u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i vidnim halucinacijama (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak nije proučavan u placebo kontroliranim ispitivanjima duljim od 6 mjeseci.

### Ponovni početak liječenja

Ako se liječenje prekine na više od tri dana, treba ga ponovno početi u dozi od 1,5 mg dva puta dnevno. Dozu treba nakon toga titrirati kao što je gore opisano.

### Oštećenje bubrega i jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doze. Međutim, u ovih populacija bolesnika, zbog veće izloženosti, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre mogu razviti više nuspojava ovisnih o dozi. Nisu proučavani bolesnici s teškim oštećenjem jetre, međutim, Nimvastid kapsule mogu se primjenjivati u ovoj bolesničkoj populaciji pod uvjetom da se provodi pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Nimvastida u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

## **4.3 Kontraindikacije**

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju pri većim dozama. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (npr. povraćanja).

Reakcije na mjestu primjene obično su blagog ili umjerenog intenziteta i mogu se pojaviti kod primjene rivastigminskog flastera. Ove reakcije nisu same po sebi indikacija senzibilizacije. Međutim, primjena rivastigminskog flastera može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Na alergijski kontaktni dermatitis treba posumnjati ako se reakcije na mjestu primjene prošire izvan opsega flastera, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. povećanje eritema, edema, papula, vezikula) te ako se simptomi ne povuku značajno unutar 48 sati nakon skidanja flastera. U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici u kojih se razvijaju reakcije na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na rivastigminski flaster te koje još treba liječiti rivastigminom, treba samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnog testa na alergiju te pod strogim liječničkim nadzorom. Neki bolesnici senzibilizirani na rivastigmin izlaganjem rivastigminskom flasteru možda neće moći uzimati rivastigmin u bilo kojem obliku.

Postojala su rijetka iskustva s alergijskim dermatitisom (diseminiranim) u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene rivastigmina bez obzira na put primjene (peroralno, transdermalno). U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

O tome bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti odgovarajuće upute.

Titriranje doze: nuspojave (npr. hipertenzija i halucinacije u bolesnika s Alzheimerovom demencijom te pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma, osobito tremora, u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću) zapažene su ubrzo nakon povećanja doze. One mogu reagirati na smanjenje doze. U ostalim je slučajevima prekinuta primjena rivastigmina (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućina te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću. Primjena inhibitora kolinesteraze, uključujući rivastigmin, bila je u tih bolesnika povezana s gubitkom tjelesne težine. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s liječenjem rivastigminom, nužno je prikladno podesiti dozu kao što se preporučuje u dijelu 4.2. Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su se takvi događaji javljali osobito nakon povećavanja doze ili visokih doza rivastigmina.

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu može se javiti u bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin. Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja predstavlja rizični čimbenik za pojavu *torsades de pointes*, pretežito u bolesnika s rizičnim čimbenicima. Savjetuje se oprez u bolesnika s već postojećim ili produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili s visokim rizikom od razvoja *torsades de pointes*, primjerice, bolesnici s nekompensiranim zatajenjem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju ili bolesnici koji istodobno koriste lijekove za koje je poznato

da induciraju produženje QT-intervalu i/ili *torsades de pointes*. Kliničko praćenje (EKG) također može biti potrebno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Mora se paziti kada se rivastigmin primjenjuje u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8).

Rivastigmin može uzrokovati povećanu sekreciju želučane kiseline. Treba pažljivo postupati pri liječenju bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja.

Inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kolinomimetici mogu inducirati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i napadaje. Pri liječenju bolesnika koji su predisponirani za takve bolesti, preporučuje se oprez.

Nije istražena primjena rivastigmina u bolesnika s teškom demencijom Alzheimerove bolesti ili onom povezanom s Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivne sposobnosti povezane s dobi) te se stoga ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnika.

Poput drugih kolinomimetika, rivastigmin može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidalne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, neuobičajeni hod) i povećana incidencija ili težina tremora zapaženi su u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.8). U nekim su slučajevima ti događaji doveli do prekida liječenja rivastigminom (npr. prekidi liječenja zbog tremora u 1,7% bolesnika na rivastigminu u odnosu na 0% na placebo). Za te se nuspojave preporučuje kliničko praćenje.

#### Posebne populacije

U bolesnika s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre može se razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Moraju se strogo pratiti preporuke za titraciju u skladu s individualnom podnošljivošću. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu proučavani. Međutim, Nimvastid se može koristiti u ovoj populaciji bolesnika te je nužno pažljivo praćenje.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih relaksansa sukcinilkolininskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguće aditivne učinke, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimeticima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivni učinci koji dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) bili su zabilježeni uz kombiniranu primjenu raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Za kardiovaskularne beta blokatore očekuje se da su povezani s većim rizikom, ali zabilježeni su slučajevi i u bolesnika koji su koristili druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim tvarima za bradikardiju (npr. antiaritmicima skupine III, antagonistima kalcijevih kanala, digitalis glikozidom, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu *torsades de pointes*, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji mogu inducirati produljenje QT intervala ili *torsades de pointes* kao što su antipsihotici npr. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid,

tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i rivastigmina.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkolinesterazom.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Rivastigmin i/ili metaboliti prelaze posteljicu u gravidnih životinja. Nije poznato da li se to događa u ljudi. Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće uočeno je produljenje vremena gestacije. Rivastigmin se ne bi trebao primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe.

##### Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

##### Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva štakora (vidjeti dio 5.3). Učinci rivastigmina na plodnost u ljudi nisu poznati.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alzheimerova bolest može postepeno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do omaglice i somnolencije, posebice na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Posljedično tome, rivastigmin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga odgovorni liječnik treba rutinski procijeniti sposobnost bolesnika s demencijom koji uzimaju rivastigmin, mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi sa složenim strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su one gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), osobito tijekom titracije. Utvrđeno je da su bolesnice u kliničkim ispitivanjima bile osjetljivije od muških bolesnika na gastrointestinalne nuspojave i gubitak tjelesne težine.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 i 2 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave, navedene ispod u Tablici 1, prikupljene su u bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih rivastigminom.

**Tablica 1**

<b>Infekcije i infestacije</b> Vrlo rijetko	Infekcija urinarnog trakta
--	----------------------------

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> Vrlo često Često Nije poznato	Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> Često Često Često Često Manje često Manje često Vrlo rijetko Nije poznato	Noćne more Agitacija Konfuzija Anksioznost Nesanica Depresija Halucinacije Agresivnost, nemir
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> Vrlo često Često Često Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	Omaglica Glavobolja Somnolencija Tremor Sinkopa Napadaji Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti)
<b>Srčani poremećaji</b> Rijetko Vrlo rijetko  Nije poznato	Angina pectoris Aritmija srca (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok fibrilacija atrija i tahikardija) Sindrom bolesnog sinusnog čvora
<b>Krvožilni poremećaji</b> Vrlo rijetko	Hipertenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Ulkusi želuca i dvanaesnika Gastrointestinalno krvarenje Pankreatitis Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.4).
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> Manje često Nije poznato	Povišeni rezultati testova funkcije jetre Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Često Rijetko Nije poznato	Hiperhidroza Osip Svrbež, alergijski dermatitis (diseminirani)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> Često Često Manje često	Umor i astenija Opća slabost Padanje
<b>Pretrage</b> Često	Gubitak tjelesne težine

Tablica 2 pokazuje nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću liječenih rivastigmin kapsulama.

**Tablica 2**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> Često Često	Smanjeni apetit Dehidracija
<b>Psijihijatrijski poremećaji</b> Često Često Često Često Često Nije poznato	Nesanica Anksioznost Nemir Halucinacije, vidne Depresija Agresivnost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> Vrlo često Često Često Često Često Često Često Često Često Često Manje često	Tremor Omaglica Somnolencija Glavobolja Parkinsonova bolest (pogoršanje) Bradikinezija Diskinezija Hipokinezija Rigor s fenomenom zupčanika Distonija
<b>Srčani poremećaji</b> Često Manje često Manje često Nije poznato	Bradikardija Fibrilacija atrijska Atrioventrikularni blok Sindrom bolesnog sinusnog čvora
<b>Krvožilni poremećaji</b> Često Manje često	Hipertenzija Hipotenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> Vrlo često Vrlo često Često Često Često	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Prekomjerno lučenje slina
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> Nije poznato	Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Često Nije poznato	Hiperhidroza Alergijski dermatitis (diseminirani)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> Vrlo često Često Često Često	Padanje Umor i astenija Poremećaj hoda Hod kod Parkinsonove bolesti

Tablica 3 navodi broj i postotak bolesnika iz specifičnog kliničkog ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, provedenog s rivastigminom u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, pri čemu su nuspojave, koje bi mogle odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma, bile unaprijed definirane.



**Tablica 3**

<b>Unaprijed definirani štetni događaji koji mogu odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Ukupan broj ispitanih bolesnika	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj bolesnika s unaprijed određenim štetnim događajem (događajima)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padanje	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Prekomjerno lučenje slina	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj kretanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Mišićna rigidnost	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Tresavica	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom 24 sata nakon predoziranja.

Zabilježena je kolinergička toksičnost s muskarinskim simptomima koji su uočeni uz umjereno trovanje kao što su mioza, crvenilo uz osjećaj vrućine, probavni poremećaji uključujući bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardija, bronhospazam i pojačano izlučivanje bronhijalne sluzi, hiperhidroza, nevoljno mokrenje i/ili defekacija, suženje očiju, hipotenzija i hipersekrecija slina.

U težim slučajevima mogu se razviti nikotinski učinci kao što su slabost mišića, fascikulacije, napadaji i respiratorni arrest s mogućim smrtnim ishodom.

Uz to, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva omaglice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja konfuzije, hipertenzije, halucinacije i malaksalosti.

### Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 1 sat, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja u iduća 24 sata ne daju daljnje doze rivastigmina. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

U slučaju masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza intravenskog atropin sulfata od 0,03 mg/kg, dok sljedeće doze ovise o kliničkom odgovoru. Ne preporučuje se primjena skopolamina kao antidota.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljanim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibitorno djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji AChE.

#### Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost rivastigmina utvrđena je korištenjem tri nezavisne, područno specifične ljestvice za procjenu, koje su upotrebljavane u periodičkim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. One uključuju ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* –kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi), CIBIC-Plus ljestvicu (eng. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, detaljna globalna procjena bolesnika od strane liječnika, u koju su uvršteni podaci dobiveni od njegovatelja) te PDS ljestvicu (eng. *Progressive Deterioration Scale*, njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije, itd.).

Ispitivani bolesnici imali su broj bodova od 10 do 24 na MMSE ljestvici (eng. *Mini-Mental State Examination* – kratki pregled mentalnog stanja).

U Tablici 4 ispod prikazani su rezultati bolesnika s klinički relevantnim odgovorom, iz udruženih rezultata dva ispitivanja s fleksibilnom dozom, od tri osnovna 26-tjedna multicentrična ispitivanja u bolesnika s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim ispitivanjima definirano je prvenstveno kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog ljestvici, poboljšanje na CIBIC-Plus ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS ljestvici.

Dodatno, post-hoc definicija odgovora nalazi se u istoj tablici. Za sekundarnu je definiciju odgovora bilo potrebno poboljšanje od 4 boda ili više na ADAS-Cog ljestvici, nikakvo pogoršanje na CIBIC-Plus ljestvici te nikakvo pogoršanje na PDS ljestvici. Srednja vrijednost stvarne dnevne doze za osobe koje su dobro reagirale na liječenje u skupini koja je primala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da se ljestvice korištene u ovoj indikaciji razlikuju, a izravne usporedbe rezultata za različita terapijska sredstva nisu važeća.

**Tablica 4**

Mjerilo odgovora	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)			
	Populacija planirana za liječenje (ITT)		Zadnje zapažanje preneseno dalje (LOCF)	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje od najmanje 4 boda	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Klinička ispitivanja u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost rivastigmina u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću pokazana je u 24-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, osnovnom ispitivanju te njegovoj 24-tjednoj otvorenoj produženoj fazi. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su MMSE (eng. *Mini-Mental State Examination*) vrijednost od 10 do 24. Djelotvornost je utvrđena primjenom dvije neovisne ljestvice koje su procjenjivane u redovitim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci kako je prikazano u donjoj Tablici 5: ADAS-Cog, mjerilo kognitivne sposobnosti i globalno mjerilo ADCS-CGIC (eng. *Alzheimer's Disease Cooperative Study- Clinician's Global Impression of Change*, ispitivanje suradljivosti osoba s Alzheimerovom bolešću- globalna procjena bolesnika od strane liječnika).

**Tablica 5**

Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacija ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna srednja vrijednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/d	n/d
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/d 0,007 <sup>2</sup>	
<b>Populacija ITT – LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Početna srednja vrijednost ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/d <0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

<sup>2</sup> Zbog prikladnosti su prikazani prosječni podaci, analiza po kategorijama provedena je primjenom

van Elterenovog testa.

ITT: (eng. *Intent-To-Treat*; namjera liječiti); RDO: (eng. *Retrieved Drop Outs*-slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir); LOCF (eng. *Last Observation Carried Forward*; zadnje zapažanje prenešeno dalje).

Iako se učinak liječenja pokazao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, podaci su upućivali da je, u odnosu na placebo, veći učinak liječenja viđen u podskupini bolesnika s umjerenom demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću. Slično tome, zapažen je veći učinak liječenja u bolesnika s vidnim halucinacijama (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6**

<b>Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Bolesnici s vidnim halucinacijama</b>		<b>Bolesnici bez vidnih halucinacija</b>	
<b>Populacija ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Početna srednja vrijednost ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Bolesnici s umjerenom demencijom (MMSE 10-17)</b>		<b>Bolesnici s blagom demencijom (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacija ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Početna srednja vrijednost ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

ITT: (eng. *Intent-To-Treat*; namjera liječiti); RDO (eng. *Retrieved Drop Outs*; slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir).

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s rivastigminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije te u liječenju demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Rivastigmin se apsorbira brzo i potpuno. Vršne se koncentracije u plazmi postižu za približno 1 sat. Kao posljedica interakcije rivastigmina s njegovim ciljnim enzimom, povećanje bioraspoloživosti je oko 1,5 puta veće od onoga koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon doze od 3 mg iznosi oko 36%±13%. Primjena rivastigmina s hranom odgađa apsorpciju ( $t_{max}$ ) za 90 minuta te snižava  $C_{max}$  i povećava AUC za otprilike 30%.

### Distribucija

Rivastigmin se veže na proteine plazme približno 40%. Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te

ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

#### Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri (poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom kolinesterazom, u dekarbamilirani metabolit. *In vitro*, taj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se nikakva farmakokinetička interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja na životinjama, u metabolizam rivastigmina minimalno su uključeni glavni izoenzimi citokroma P450. Ukupni je klirens rivastigmina u plazmi bio oko 130 l/h nakon intravenske doze od 0,2 mg, a smanjio se na 70 l/h nakon intravenske doze od 2,7 mg.

#### Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nije nađen u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega. Nakon primjene rivastigmina označenog s <sup>14</sup>C, eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do 12 mg/dan, u bolesnika s Alzheimerovom bolešću, uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% (n=75 pušača i 549 nepušača).

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Dok je bioraspoloživost rivastigmina veća u starijih nego u mladih zdravih dobrovoljaca, ispitivanja na bolesnicima s Alzheimerovom bolešću u dobi između 50 i 92 godine nisu pokazala da se bioraspoloživost mijenja s dobi.

##### Oštećenje jetre

C<sub>max</sub> rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

##### Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, C<sub>max</sub> i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u C<sub>max</sub> i AUC vrijednostima rivastigmina.

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, miševa i pasa otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela, u ispitivanjima na životinjama nisu postignute granice sigurnosti kod izlaganja ljudi lijeku.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila 10<sup>4</sup> puta veća od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

U ispitivanjima na miševima i štakorima pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile, nije utvrđen dokaz kancerogenosti, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila niža od izloženosti u ljudi. Preračunata na tjelesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; no, u usporedbi s maksimalnom dozom za ljude, u životinja je postignut približno njen 6-struki višekratnik.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženjkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U peroralnim ispitivanjima na mužjacima i ženjkama štakora nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva roditeljske generacije ili njihovog potomstva.

Ispitivanje rivastigmina na zečevima ukazalo je na blagi potencijal iritacije oka/sluznice.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

Celuloza, mikrokristalična

Hipromeloza

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

##### *Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule*

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Želatina

##### *Nimvastid 3 mg tvrde kapsule*

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Željezov oksid, crveni (E172)

Želatina

##### *Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule*

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Željezov oksid, crveni (E172)

Želatina

##### *Nimvastid 6 mg tvrde kapsule*

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Željezov oksid, crveni (E172)

Želatina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje (PVC/PVDC/Al folija): 14 (samo za 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ili 112 tvrdih kapsula u kutiji.

HDPE spremnik: 200 ili 250 tvrdih kapsula u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule

14 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/001

28 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/002

30 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/003

56 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/004

60 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/005

112 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/006

200 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/047

250 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/007

### Nimvastid 3 mg tvrde kapsule

28 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/008

30 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/009

56 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/010

60 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/011

112 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/012

200 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/048

250 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/013

### Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule

28 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/014

30 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/015

56 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/016

60 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/017

112 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/018

200 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/049

250 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/019

### Nimvastid 6 mg tvrde kapsule

28 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/020

30 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/021

56 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/022

60 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/023

112 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/024

200 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/050

250 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/025

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 2009.  
Datum posljednje obnove: 16. siječnja 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NAZIV LIJEKA

Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta  
Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta  
Nimvastid 4,5 mg raspadljive tablete za usta  
Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta  
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg rivastigmina.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5,25 µg sorbitola (E420).

Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta  
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 3 mg rivastigmina.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10,5 µg sorbitola (E420).

Nimvastid 4,5 mg raspadljive tablete za usta  
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 4,5 mg rivastigmina.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 15,75 µg sorbitola (E420).

Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta  
Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 6 mg rivastigmina.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 21 µg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Tablete su okrugle i bijele.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.  
Simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove

demencije ili demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutnim smjericama. Liječenje rivastigminom treba započeti jedino ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati uzima li bolesnik lijek.

#### Doziranje

Rivastigmin treba primjenjivati dva puta dnevno, uz jutarnji i večernji obrok.

Nimvastid raspadljiva tableta za usta treba se staviti na jezik, gdje će se brzo rastopiti u slini kako bi se lakše progutala. Raspadljiva tableta za usta teško se vadi iz usta. S obzirom da je raspadljiva tableta za usta lomljiva, potrebno ju je uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

Rivastigmin raspadljiva tableta za usta bioekvivalentna je rivastigmin kapsulama, sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Primjenjuje se u istoj dozi i učestalosti kao i rivastigmin kapsule. Rivastigmin raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao zamjena za rivastigmin kapsule.

#### Početna doza

1,5 mg dva puta na dan.

#### Titriranje doze

Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza nakon najmanje dva tjedna liječenja dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Daljnja se povećanja na dozu od 4,5 mg, a zatim na 6 mg dva puta dnevno, trebaju također zasnovati na dobroj podnošljivosti trenutne doze, a mogu se razmatrati nakon najmanje dva tjedna liječenja s tom dozom.

Ako se u bolesnika s demencijom koja je povezana s Parkinsonovom bolešću tijekom liječenja uoče nuspojave (npr. mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili gubitak teka), smanjenje tjelesne težine ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma (npr. tremora), oni se mogu izbjeći izostavljanjem jedne ili više doza. Ako nuspojave i dalje traju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnosio ili se liječenje može prekinuti.

#### Doza održavanja

Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno.

Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok za bolesnika postoji korist od liječenja. Zbog toga je potrebno redovito provjeravati kliničku korist primjene rivastigmina, osobito u bolesnika koji se liječe dozama manjim od 3 mg dva puta dnevno. Ako nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne dođe do povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije u bolesnika, liječenje treba prekinuti. Na prekid liječenja treba također pomišljati kad više nije prisutan dokaz terapijskog učinka.

Individualni odgovor na rivastigmin ne može se predvidjeti. No, veći terapijski učinak uočen je u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i umjerenom demencijom. Slično tome, zapažen je veći učinak u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i vidnim halucinacijama (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak nije proučavan u placebo kontroliranim ispitivanjima duljim od 6 mjeseci.

#### Ponovni početak liječenja

Ako se liječenje prekine na više od tri dana, treba ga ponovno početi u dozi od 1,5 mg dva puta dnevno. Dozu treba nakon toga titrirati kao što je gore opisano.

#### Oštećenje bubrega i jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doze. Međutim, u ovih populacija bolesnika, zbog veće izloženosti, nužno je pažljivo pratiti preporuke o doziranju glede titriranja prema individualnoj podnošljivosti jer bolesnici s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre mogu razviti više nuspojava ovisnih o dozi. Nisu proučavani bolesnici s

teškim oštećenjem jetre, međutim, Nimvastid tablete mogu se primjenjivati u ovoj bolesničkoj populaciji pod uvjetom da se provodi pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Nimvastida u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar rivastigmin, druge derivate karbamata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis s rivastigminskim flasterom (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Incidencija i težina nuspojava općenito se povećavaju pri većim dozama. Ako se liječenje prekida na više od tri dana, treba ga ponovno početi dozom od 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (npr. povraćanja).

Reakcije na mjestu primjene obično su blagog ili umjerenog intenziteta i mogu se pojaviti kod primjene rivastigminskog flastera. Ove reakcije nisu same po sebi indikacija senzibilizacije. Međutim, primjena rivastigminskog flastera može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Na alergijski kontaktni dermatitis treba posumnjati ako se reakcije na mjestu primjene prošire izvan opsega flastera, ako postoji dokaz intenzivnije lokalne reakcije (npr. povećanje eritema, edema, papula, vezikula) te ako se simptomi ne povuku značajno unutar 48 sati nakon skidanja flastera. U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici u kojih se razvijaju reakcije na mjestu primjene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na rivastigminski flaster te koje još treba liječiti rivastigminom, treba samo prebaciti na oralni rivastigmin nakon negativnog testa na alergiju te pod strogim liječničkim nadzorom. Neki bolesnici senzibilizirani na rivastigmin izlaganjem rivastigminskom flasteru možda neće moći uzimati rivastigmin u bilo kojem obliku.

Postojala su rijetka iskustva s alergijskim dermatitisom (diseminiranim) u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene rivastigmina bez obzira na put primjene (peroralno, transdermalno). U ovim slučajevima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

O tome bolesnici i njegovatelji trebaju dobiti odgovarajuće upute.

Titriranje doze: nuspojave (npr. hipertenzija i halucinacije u bolesnika s Alzheimerovom demencijom te pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma, osobito tremora, u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću) zapažene su ubrzo nakon povećanja doze. One mogu reagirati na smanjenje doze. U ostalim je slučajevima prekinuta primjena rivastigmina (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva ovisni su o dozi te se mogu javiti osobito kod početka liječenja i/ili povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Ove se nuspojave češće javljaju u žena. Bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, mogu se zbrinuti intravenskom nadoknadom tekućine te smanjenjem doze ili prekidom liječenja, ako se prepoznaju i brzo liječe. Dehidracija može biti povezana s ozbiljnim ishodima.

Moguć je gubitak tjelesne težine u bolesnika s Alzheimerovom bolešću. Primjena inhibitora kolinesteraze, uključujući rivastigmin, bila je u tih bolesnika povezana s gubitkom tjelesne težine. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu bolesnika.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s liječenjem rivastigminom, nužno je prikladno podesiti dozu

kao što se preporučuje u dijelu 4.2. Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su se takvi događaji javljali osobito nakon povećavanja doze ili visokih doza rivastigmina.

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu može se javiti u bolesnika liječenih određenim inhibitorima kolinesteraze, uključujući rivastigmin. Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja predstavlja rizični čimbenik za pojavu *torsades de pointes*, pretežito u bolesnika s rizičnim čimbenicima. Savjetuje se oprez u bolesnika s već postojećim ili produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili s visokim rizikom od razvoja *torsades de pointes*, primjerice, bolesnici s nekompensiranim zatajenjem srca, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju ili bolesnici koji istodobno koriste lijekove za koje je poznato da induciraju produženje QT-intervalu i/ili *torsades de pointes*. Kliničko praćenje (EKG) također može biti potrebno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Mora se paziti kada se rivastigmin primjenjuje u bolesnika s bolešću sinusnog čvora ili smetnjama provođenja (sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok) (vidjeti dio 4.8).

Rivastigmin može uzrokovati povećanu sekreciju želučane kiseline. Treba pažljivo postupati pri liječenju bolesnika s aktivnim želučanim ili duodenalnim ulkusima ili bolesnika koji su predisponirani za ta stanja.

Inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Kolinomimetici mogu inducirati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i napadaje. Pri liječenju bolesnika koji su predisponirani za takve bolesti, preporučuje se oprez.

Nije istražena primjena rivastigmina u bolesnika s teškom demencijom Alzheimerove bolesti ili onom povezanom s Parkinsonovom bolešću, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivne sposobnosti povezane s dobi) te se stoga ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnika.

Poput drugih kolinomimetika, rivastigmin može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidalne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, neuobičajeni hod) i povećana incidencija ili težina tremora zapaženi su u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.8). U nekim su slučajevima ti događaji doveli do prekida liječenja rivastigminom (npr. prekidi liječenja zbog tremora u 1,7% bolesnika na rivastigminu u odnosu na 0% na placebo). Za te se nuspojave preporučuje kliničko praćenje.

#### Posebne populacije

U bolesnika s klinički značajnim oštećenjem bubrega ili jetre može se razviti više nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Moraju se strogo pratiti preporuke za titraciju u skladu s individualnom podnošljivošću. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre nisu proučavani. Međutim, Nimvastid se može koristiti u ovoj populaciji bolesnika te je nužno pažljivo praćenje.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg mogu imati više nuspojava te je vjerojatnije da će prekinuti liječenje zbog nuspojava.

Nimvastid sadrži sorbitol E420.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kao inhibitor kolinesteraze, rivastigmin može tijekom anestezije pojačati djelovanje mišićnih

relaksansa sukcinilkolinskog tipa. Pri odabiru anestetika preporučuje se oprez. Ukoliko je potrebno, mogu se razmotriti moguće prilagodbe doze ili privremeni prekid liječenja.

S obzirom na njegovo farmakodinamičko djelovanje i moguće aditivne učinke, rivastigmin se ne smije davati istodobno s drugim kolinomimeticima. Rivastigmin može utjecati na djelovanje antikolinergika (npr. oksibutinina, tolterodina).

Aditivni učinci koji dovode do bradikardije (koja može rezultirati sinkopom) bili su zabilježeni uz kombiniranu primjenu raznih beta blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Za kardiovaskularne beta blokatore očekuje se da su povezani s većim rizikom, ali zabilježeni su slučajevi i u bolesnika koji su koristili druge beta blokatore. Stoga je potreban oprez kada se rivastigmin kombinira s beta blokatorima i drugim tvarima za bradikardiju (npr. antiaritmici skupine III, antagonistima kalcijevih kanala, digitalis glikozidom, pilokarpinom).

Obzirom da bradikardija predstavlja rizik za pojavu torsades de pointes, kombinacija rivastigmina s lijekovima koji mogu inducirati produljenje QT intervala ili torsades de pointes kao što su antipsihotici npr. neki fenotiazini (klorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin mora se pažljivo pratiti te također može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima nije zapažena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Primjena rivastigmina ne utječe na povećanje protrombinskog vremena koje inducira varfarin. Nisu zapaženi neželjeni učinci na srčano provođenje nakon istodobne primjene digoksina i rivastigmina.

Prema njegovom metabolizmu, metaboličke interakcije s drugim lijekovima ne čine se vjerojatne, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih tvari posredovan butirilkinesterazom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Rivastigmin i/ili metaboliti prelaze posteljicu u gravidnih životinja. Nije poznato da li se to događa u ljudi. Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. U ispitivanjima u štakora tijekom i nakon trudnoće uočeno je produljenje vremena gestacije.

Rivastigmin se ne bi trebao primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe.

##### Dojenje

U životinja se rivastigmin izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rivastigmin u majčino mlijeko u ljudi. Zbog toga žene koje uzimaju rivastigmin ne smiju dojiti.

##### Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva štakora (vidjeti dio 5.3). Učinci rivastigmina na plodnost u ljudi nisu poznati.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Alzheimerova bolest može postepeno smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, rivastigmin može dovesti do omaglice i somnolencije, posebice na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Posljedično tome, rivastigmin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga odgovorni liječnik treba rutinski procijeniti sposobnost bolesnika s demencijom koji uzimaju rivastigmin, mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi na složenim strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su one gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), osobito tijekom titracije. Utvrđeno je da su bolesnice u kliničkim ispitivanjima bile osjetljivije od muških bolesnika na gastrointestinalne nuspojave i gubitak tjelesne težine.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 i 2 navedene su prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim pravilima: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave, navedene ispod u Tablici 1, prikupljene su u bolesnika s Alzheimerovom demencijom liječenih rivastigminom.

**Tablica 1**

<b>Infekcije i infestacije</b> Vrlo rijetko	Infekcija urinarnog trakta
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> Vrlo često Često Nije poznato	Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> Često Često Često Često Manje često Manje često Vrlo rijetko Nije poznato	Noćne more Agitacija Konfuzija Anksioznost Nesanica Depresija Halucinacije Agresivnost, nemir
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> Vrlo često Često Često Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	Omaglica Glavobolja Somnolencija Tremor Sinkopa Napadaji Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti)
<b>Srčani poremećaji</b> Rijetko Vrlo rijetko  Nije poznato	Angina pectoris Aritmija srca (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok fibrilacija atriya i tahikardija) Sindrom bolesnog sinusnog čvora
<b>Krvožilni poremećaji</b> Vrlo rijetko	Hipertenzija

<b>Poremećaji probavnog sustava</b> Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Ulkusi želuca i dvanaesnika Gastrointestinalno krvarenje Pankreatitis Neki su slučajevi teškog povraćanja bili povezani s rupturom jednjaka (vidjeti dio 4,4).
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> Manje često Nije poznato	Povišeni rezultati testova funkcije jetre Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Često Rijetko Nije poznato	Hiperhidroza Osip Svrbež, alergijski dermatitis (diseminirani)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> Često Često Manje često	Umor i astenija Opća slabost Padanje
<b>Pretrage</b> Često	Gubitak tjelesne težine

Tablica 2 pokazuje nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću liječenih rivastigmin kapsulama.

**Tablica 2**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> Često Često	Smanjeni apetit Dehidracija
<b>Psijatrijski poremećaji</b> Često Često Često Često Često Nije poznato	Nesanica Anksioznost Nemir Halucinacije, vidne Depresija Agresivnost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> Vrlo često Često Često Često Često Često Često Često Često Manje često	Tremor Omaglica Somnolencija Glavobolja Parkinsonova bolest (pogoršanje) Bradikinezija Diskinezija Hipokinezija Rigor s fenomenom zupčanika Distonija
<b>Srčani poremećaji</b> Često Manje često Manje često Nije poznato	Bradikardija Fibrilacija atrijske Atrioventrikularni blok Sindrom bolesnog sinusnog čvora

<b>Krvožilni poremećaji</b> Često Manje često	Hipertenzija Hipotenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> Vrlo često Vrlo često Često Često Često	Mučnina Povraćanje Proljev Bol u abdomenu i dispepsija Prekomjerno lučenje sline
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> Nije poznato	Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Često Nije poznato	Hiperhidroza Alergijski dermatitis (diseminirani)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> Vrlo često Često Često Često	Padanje Umor i astenija Poremećaj hoda Hod kod Parkinsonove bolesti

Tablica 3 navodi broj i postotak bolesnika iz specifičnog kliničkog ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, provedenog s rivastigminom u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću, pri čemu su nuspojave, koje bi mogle odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma, bile unaprijed definirane.

**Tablica 3**

<b>Unaprijed definirani štetni događaji koji mogu odražavati pogoršanje simptoma parkinsonizma u bolesnika s demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Ukupan broj ispitanih bolesnika	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj bolesnika s unaprijed određenim štetnim događajem (događajima)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Padanje	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Prekomjerno lučenje sline	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj kretanja	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Mišićna rigidnost	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Tresavica	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da



prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana s nekim od kliničkih znakova ili simptoma, a gotovo su svi bolesnici, na koje se to odnosilo, nastavili liječenje rivastigminom 24 sata nakon predoziranja.

Zabilježena je kolinergička toksičnost s muskarinskim simptomima koji su uočeni uz umjereno trovanje kao što su mioza, crvenilo uz osjećaj vrućine, probavni poremećaji uključujući bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i proljev, bradikardija, bronhospazam i pojačano izlučivanje bronhijalne sluzi, hiperhidroza, nevoljno mokrenje i/ili defekacija, suženje očiju, hipotenzija i hipersekrecija sline.

U težim slučajevima mogu se razviti nikotinski učinci kao što su slabost mišića, fascikulacije, napadaji i respiratorni arrest s mogućim smrtnim ishodima.

Uz to, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva omaglice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja konfuzije, hipertenzije, halucinacije i malaksalosti.

### Zbrinjavanje

S obzirom na to da je poluvijek rivastigmina u plazmi oko 1 sat, a trajanje inhibicije acetilkolinesteraze oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja u iduća 24 sata ne daju daljnje doze rivastigmina. U slučaju predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem, treba razmotriti primjenu antiemetika. Simptomatsko liječenje zbog drugih nuspojava treba primijeniti prema potrebi.

U slučaju masivnog predoziranja može se primijeniti atropin. Preporučuje se početna doza intravenskog atropin sulfata od 0,03 mg/kg, dok sljedeće doze ovise o kliničkom odgovoru. Ne preporučuje se primjena skopolamina kao antidota.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, antikolinesteraze, ATK oznaka: N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze karbamatnog tipa, za kojeg se smatra da olakšava kolinergičku neurotransmisiju usporavanjem razgradnje acetilkolina kojeg otpuštaju funkcionalno intaktni kolinergički neuroni. Stoga rivastigmin može imati ublažavajuće djelovanje na kolinergički posredovane deficite kognitivne funkcije kod demencije povezane s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljanim enzimima tvori kovalentno vezani kompleks koji privremeno inaktivira enzime. U zdravih, mladih muškaraca oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilkolinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) za približno 40% unutar prvih 1,5 sati nakon primjene. Aktivnost enzima vraća se na početne razine za oko 9 sati nakon što se postigne maksimalno inhibitorno djelovanje. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tekućini rivastigminom bila je ovisna o dozi sve do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilkolinesteraze u cerebrospinalnoj tekućini 14 bolesnika s Alzheimerovom bolešću, koji su bili liječeni rivastigminom, bila je slična inhibiciji AChE.

### Klinička ispitivanja u Alzheimerovoj demenciji

Djelotvornost rivastigmina utvrđena je korištenjem tri nezavisne, područno specifične ljestvice za procjenu, koje su upotrebljavane u periodičkim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. One uključuju ADAS-Cog ljestvicu (eng. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* –kognitivna podljestvica, mjerilo kognitivne sposobnosti koje se temelji na izvedbi), CIBIC-Plus ljestvicu (eng. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, detaljna globalna procjena bolesnika od strane liječnika, u koju su uvršteni podaci dobiveni od njegovatelja) te PDS ljestvicu (eng. *Progressive Deterioration Scale*, njegovateljeva procjena svakodnevnih aktivnosti, uključujući osobnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što su odlazak u kupovinu, očuvanje sposobnosti orijentiranja u okolini, kao i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na financije, itd.).

Ispitivani bolesnici imali su broj bodova od 10 do 24 na MMSE ljestvici (eng. *Mini-Mental State Examination* – kratki pregled mentalnog stanja).

U Tablici 4 ispod prikazani su rezultati bolesnika s klinički relevantnim odgovorom, iz udruženih rezultata dva ispitivanja s fleksibilnom dozom, od tri osnovna 26-tjedna multicentrična ispitivanja u bolesnika s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim ispitivanjima definirano je prvenstveno kao poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog ljestvici, poboljšanje na CIBIC-Plus ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS ljestvici.

Dodatno, post-hoc definicija odgovora nalazi se u istoj tablici. Za sekundarnu je definiciju odgovora bilo potrebno poboljšanje od 4 boda ili više na ADAS-Cog ljestvici, nikakvo pogoršanje na CIBIC-Plus ljestvici te nikakvo pogoršanje na PDS ljestvici. Srednja vrijednost stvarne dnevne doze za osobe koje su dobro reagirale na liječenje u skupini koja je primala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da se ljestvice korištene u ovoj indikaciji razlikuju, a izravne usporedbe rezultata za različita terapijska sredstva nisu važeća.

**Tablica 4**

Mjerilo odgovora	Bolesnici s klinički značajnim odgovorom (%)			
	Populacija planirana za liječenje (ITT)		Zadnje zapažanje preneseno dalje (LOCF)	
	Rivastigmin 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje od najmanje 4 boda	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 boda na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

### Klinička ispitivanja u demenciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost rivastigmina kod demencije povezane s Parkinsonovom bolešću pokazana je u 24-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, osnovnom ispitivanju te njegovoj 24-tjednoj otvorenoj produženoj fazi. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su MMSE (eng. *Mini-Mental State Examination*) vrijednost od 10 do 24. Djelotvornost je utvrđena primjenom dvije neovisne ljestvice koje su procjenjivane u redovitim intervalima tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci kako je prikazano u donjoj Tablici 5: ADAS-Cog, mjerilo kognitivne sposobnosti i globalno mjerilo ADCS-CGIC (eng. *Alzheimer's Disease Cooperative Study- Clinician's Global Impression of Change*, ispitivanje suradljivosti osoba s Alzheimerovom bolešću- globalna procjena bolesnika od strane liječnika).

**Tablica 5**

<b>Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Rivastigmin</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>Populacija ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna srednja vrijednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/d	n/d
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/d	0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacija ITT – LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Početna srednja vrijednost ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/d	n/d
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/d	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

<sup>2</sup> Zbog prikladnosti su prikazani prosječni podaci, analiza po kategorijama provedena je primjenom van Elterenovog testa.

ITT: (eng. *Intent-To-Treat*; namjera liječiti); RDO: (eng. *Retrieved Drop Outs*-slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir); LOCF (eng. *Last Observation Carried Forward*; zadnje zapažanje prenešeno dalje).

Iako se učinak liječenja pokazao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, podaci su upućivali da je, u odnosu na placebo, veći učinak liječenja viđen u podskupini bolesnika s umjerenom demencijom povezanom s Parkinsonovom bolešću. Slično tome, zapažen je veći učinak liječenja u bolesnika s vidnim halucinacijama (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6**

<b>Demencija povezana s Parkinsonovom bolešću</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmin</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Bolesnici s vidnim halucinacijama</b>		<b>Bolesnici bez vidnih halucinacija</b>	
<b>Populacija ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Početna srednja vrijednost ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Bolesnici s umjerenom demencijom (MMSE 10-17)</b>		<b>Bolesnici s blagom demencijom (MMSE 18-24)</b>	

<b>Populacija ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Početna srednja vrijednost ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Srednja promjena nakon 24 tjedna ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Prilagođena razlika u liječenju p-vrijednost u odnosu na placebo	4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Na temelju ANCOVA, s liječenjem i državom kao faktorima, i početnom ADAS-Cog kao kovarijatom. Pozitivna promjena upućuje na poboljšanje.

ITT: (eng. *Intent-To-Treat*; namjera liječiti); RDO (eng. *Retrieved Drop Outs*; slučajevi koji su ispali, a uzeti su u obzir).

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s rivastigminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove demencije te u liječenju demencije u bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Rivastigmin raspadljiva tableta za usta bioekvivalentna je rivastigmin kapsulama, sa sličnom brzinom i opsegom apsorpcije. Rivastigmin raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao zamjena za rivastigmin kapsule.

### Apsorpcija

Rivastigmin se apsorbira brzo i potpuno. Vršne se koncentracije u plazmi postižu za približno 1 sat. Kao posljedica interakcije rivastigmina s njegovim ciljnim enzimom, povećanje bioraspodivnosti je oko 1,5 puta veće od onoga koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna bioraspodivnost nakon doze od 3 mg iznosi oko 36%±13%. Primjena rivastigmina s hranom odgađa apsorpciju ( $t_{max}$ ) za 90 minuta te snižava  $C_{max}$  i povećava AUC za otprilike 30%.

### Distribucija

Rivastigmin se veže na proteine plazme približno 40%. Brzo prolazi kroz krvnomoždanu barijeru te ima prividni volumen distribucije u rasponu od 1,8 do 2,7 l/kg.

### Biotransformacija

Rivastigmin se metabolizira brzo i u velikoj mjeri (poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom kolinesterazom, u dekarbamilirani metabolit. *In vitro*, taj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilkolinesteraze (<10%).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se nikakva farmakokinetička interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju sljedećim izoenzimima citokroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP2B6. Na temelju dokaza iz ispitivanja na životinjama, u metabolizam rivastigmina minimalno su uključeni glavni izoenzimi citokroma P450. Ukupni je klirens rivastigmina u plazmi bio oko 130 l/h nakon intravenske doze od 0,2 mg, a smanjio se na 70 l/h nakon intravenske doze od 2,7 mg.

### Eliminacija

Nepromijenjeni rivastigmin nije nađen u mokraći; glavni put eliminacije je izlučivanje metabolita putem bubrega. Nakon primjene rivastigmina označenog s <sup>14</sup>C, eliminacija putem bubrega bila je brza i u osnovi potpuna (>90%) unutar 24 sata. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u stolici. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću nema nakupljanja rivastigmina ili dekarbamiliranog metabolita.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nakon doza rivastigmina u oralnim kapsulama do 12 mg/dan, u bolesnika s Alzheimerovom bolešću, uporaba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% (n=75 pušača i 549 nepušača).

## Posebne populacije

### Starije osobe

Dok je bioraspoloživost rivastigmina veća u starijih nego u mladih zdravih dobrovoljaca, ispitivanja na bolesnicima s Alzheimerovom bolešću u dobi između 50 i 92 godine nisu pokazala da se bioraspoloživost mijenja s dobi.

### Oštećenje jetre

$C_{\max}$  rivastigmina bio je oko 60% veći, a AUC rivastigmina bila je više nego dvostruko veća u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, nego u zdravih ispitanika.

### Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima,  $C_{\max}$  i AUC rivastigmina bili su više nego dvostruko veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega; no, u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nije bilo promjena u  $C_{\max}$  i AUC vrijednostima rivastigmina.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, miševa i pasa otkrila su samo učinke povezane s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Nije zapažena toksičnost u ciljnim organima. Zbog osjetljivosti korištenih životinjskih modela, u ispitivanjima na životinjama nisu postignute granice sigurnosti kod izlaganja ljudi lijeku.

U standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, rivastigmin nije bio mutagen, osim u testu kromosomske aberacije na perifernim limfocitima ljudi u dozi koja je bila  $10^4$  puta veća od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 također nije pokazao genotoksični potencijal.

U ispitivanjima na miševima i štakorima pri maksimalnoj dozi koju su životinje podnosile, nije utvrđen dokaz kancerogenosti, iako je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila niža od izloženosti u ljudi. Preračunata na tjelesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno jednaka maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; no, u usporedbi s maksimalnom dozom za ljude, u životinja je postignut približno njen 6-struki višekratnik.

U životinja rivastigmin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. U ispitivanjima peroralne primjene lijeka na skotnim ženjkama štakora i kunića nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U peroralnim ispitivanjima na mužjacima i ženjkama štakora nisu zabilježeni štetni učinci rivastigmina na plodnost ili reproduktivna svojstva roditeljske generacije ili njihovog potomstva.

Ispitivanje rivastigmina na zečevima ukazalo je na blagi potencijal iritacije oka/sluznice.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Manitol

Celuloza, mikrokristalična

Hidroksipropilceluloza

Aroma spearminta (ulje paprene metvice, maltodekstrin kukuruza)

Aroma paprene metvice (maltodekstrin, arapska guma, sorbitol (E420), ulje divlje metvice, L-mentol)

Krospovidon

Kalcijev silikat

Magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

14 x 1 (samo za 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ili 112 x 1 tableta u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze s OPA/Al/PVC filmom i PET/Al odvojom folijom, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta

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

### Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta

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

### Nimvastid 4.5 mg raspadljive tablete za usta

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

### Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta

28 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/042  
30 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/043  
56 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/044

60 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/045  
112 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/046

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 2009.  
Datum posljednje obnove: 16. siječnja 2014.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER I SPREMNIK I ETIKETA ZA SPREMNIK**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg rivastigmina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

Blister:

14 tvrdih kapsula

28 tvrdih kapsula

30 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

60 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

Spremnik:

200 tvrdih kapsula

250 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Progutati cijelu bez drobljenja ili otvaranja.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 1,5 mg (samo na kutiji)

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

(samo na kutiji)

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

(samo na kutiji)

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER I SPREMNIK I ETIKETA ZA SPREMNIK**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 3 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 3 mg rivastigmina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

Blister:

28 tvrdih kapsula

30 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

60 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

Spremnik:

200 tvrdih kapsula

250 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Progutati cijelu bez drobljenja ili otvaranja.



**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

28 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/008

30 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/009

56 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/010

60 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/011

112 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/012

200 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/048

250 tvrdih kapsula: EU/1/09/525/013

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 3 mg (samo na kutiji)

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

(samo na kutiji)

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN  
NN

(samo na kutiji)

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 3 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER I SPREMNIK I ETIKETA ZA SPREMNIK**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 4,5 mg rivastigmina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

Blister:

28 tvrdih kapsula

30 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

60 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

Spremnik:

200 tvrdih kapsula

250 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Progutati cijelu bez drobljenja ili otvaranja.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 4,5 mg (samo na kutiji)

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

(samo na kutiji)

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN  
NN

(samo na kutiji)

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER I SPREMNIK I ETIKETA ZA SPREMNIK**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 6 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 6 mg rivastigmina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

Blister:

28 tvrdih kapsula

30 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

60 tvrdih kapsula

112 tvrdih kapsula

Spremnik:

200 tvrdih kapsula

250 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Progutati cijelu bez drobljenja ili otvaranja.



**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 6 mg (samo na kutiji)

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

(samo na kutiji)

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN  
NN

(samo na kutiji)

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 6 mg tvrde kapsule

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg rivastigmina.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i sorbitol (E420).

Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljiva tableta za usta

14 x 1 raspadljiva tableta za usta  
28 x 1 raspadljiva tableta za usta  
30 x 1 raspadljiva tableta za usta  
56 x 1 raspadljiva tableta za usta  
60 x 1 raspadljiva tableta za usta  
112 x 1 raspadljiva tableta za usta

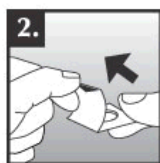
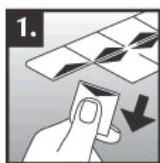
#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primate blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Rastopite tabletu u ustima i progutajte ju sa ili bez vode.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

14 x 1 raspadljive tablete za usta: EU/1/09/525/026  
28 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/027  
30 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/028  
56 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/029  
60 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/030  
112 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/031

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 1,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

1. Pokidajte.
2. Odvojite.

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 3 mg rivastigmina.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i sorbitol (E420).

Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljiva tableta za usta

28 x 1 raspadljiva tableta za usta  
30 x 1 raspadljiva tableta za usta  
56 x 1 raspadljiva tableta za usta  
60 x 1 raspadljiva tableta za usta  
112 x 1 raspadljiva tableta za usta

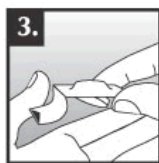
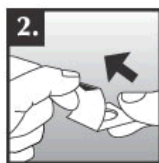
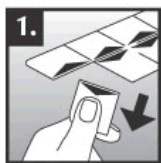
#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primate blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Rastopite tabletu u ustima i progutajte ju sa ili bez vode.



**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

28 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/032

30 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/033

56 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/034

60 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/035

112 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/036

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 3 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

1. Pokidajte.
2. Odvojite.

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nimvastid 4,5 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 4,5 mg rivastigmina.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i sorbitol (E420).

Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljiva tableta za usta

28 x 1 raspadljiva tableta za usta  
30 x 1 raspadljiva tableta za usta  
56 x 1 raspadljiva tableta za usta  
60 x 1 raspadljiva tableta za usta  
112 x 1 raspadljiva tableta za usta

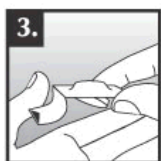
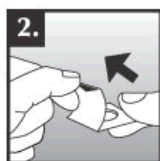
#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primate blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Rastopite tabletu u ustima i progutajte ju sa ili bez vode.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 4,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 4,5 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

1. Pokidajte.
2. Odvojite.

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 6 mg rivastigmina.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i sorbitol (E420).

Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljiva tableta za usta

28 x 1 raspadljiva tableta za usta  
30 x 1 raspadljiva tableta za usta  
56 x 1 raspadljiva tableta za usta  
60 x 1 raspadljiva tableta za usta  
112 x 1 raspadljiva tableta za usta

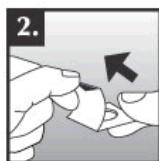
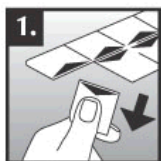
#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti.

1. Primate blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Rastopite tabletu u ustima i progutajte ju sa ili bez vode.



**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

28 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/042

30 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/043

56 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/044

60 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/045

112 x 1 raspadljiva tableta za usta: EU/1/09/525/046

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nimvastid 6 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta

rivastigmin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

1. Pokidajte.
2. Odvojite.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule**

**Nimvastid 3 mg tvrde kapsule**

**Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule**

**Nimvastid 6 mg tvrde kapsule**

rivastigmin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Nimvastid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nimvastid
3. Kako uzimati Nimvastid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nimvastid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Nimvastid i za što se koristi

Djelatna tvar Nimvastida je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili demencijom uzrokovanom Parkinsonovom bolešću, određene živčane stanice u mozgu odumiru, što ima za posljedicu nisku koncentraciju neurotransmitera acetilkolina (tvari koja omogućuje živčanim stanicama da međusobno komuniciraju). Rivastigmin djeluje tako da blokira enzime koji razgrađuju acetilkolin: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokiranjem tih enzima, Nimvastid omogućava povećavanje koncentracije acetilkolina u mozgu te tako pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti i demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Nimvastid se primjenjuje u liječenju poremećaja pamćenja u odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualne sposobnosti i ponašanje. Kapsule i raspadljive tablete za usta također se mogu primjenjivati u liječenju demencije u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nimvastid

#### Nemojte uzimati Nimvastid

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatnu tvar Nimvastida) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate kožnu reakciju koja se širi izvan područja flastera, ako postoji intenzivnija lokalna reakcija (poput mjehurića, pojačane upale kože, oticanja) te ako se one ne povuku unutar 48 sati od uklanjanja transdermalnog flastera.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i nemojte uzimati Nimvastid.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nimvastid:

- ako imate ili ste imali stanje srca poput nepravilnih ili sporih otkucaja srca, produljenja QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate niske razine kalija ili magnezija u krvi,
- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca,
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje,
- ako imate ili ste imali napadaje,
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih puteva,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije bubrega,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije jetre,
- ako imate drhtavicu,
- ako imate malu tjelesnu težinu,
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanje i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Nimvastid više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

## **Djeca i adolescenti**

Nema relevantne primjene Nimvastida u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

## **Drugi lijekovi i Nimvastid**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nimvastid se ne smije davati istodobno s drugim lijekovima sa sličnim djelovanjem Nimvastidu. Nimvastid može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekove koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu, za liječenje Parkinsonove bolesti ili za sprečavanje mučnine na putovanju).

Nimvastid se ne smije davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprječavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se, tijekom primjene Nimvastida, morate podvrgnuti operaciji, obavijestite liječnika prije nego što Vam primjeni bilo koji anestetik, jer Nimvastid može tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Nimvastida zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Nimvastida zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vaš srčani ritam ili električni sustav Vašeg srca (produljenje QT intervala).

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, potrebno je ocijeniti koristi od primjene Nimvastida u usporedbi s mogućim učincima na Vaše nerođeno dijete. Nimvastid treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako njegovo uzimanje nije doista nužno.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Nimvastidom.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima. Nimvastid može uzrokovati omaglicu i pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze. Ako osjećate omaglicu ili pospanost, nemojte upravljati vozilima i strojevima ili izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

### **3. Kako uzimati Nimvastid**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

#### **Kako započeti liječenje**

Liječnik će Vam reći koju dozu Nimvastida trebate uzimati.

- Liječenje obično započinje niskom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Najviša doza koju smijete uzimati je 6,0 mg dva puta na dan.

Liječnik će redovito provjeravati djeluje li lijek. Liječnik će također pratiti Vašu tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Nimvastid više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

#### **Uzimanje lijeka**

- Recite osobi koja Vas njeguje da uzimate Nimvastid.
- Da bi Vam ovaj lijek koristio, uzimajte ga svaki dan.
- Nimvastid morate uzimati dva puta na dan, ujutro i uvečer uz obrok.
- Kapsule progutajte cijele uz tekućinu.
- Nemojte otvarati niti lomiti kapsule.

#### **Ako uzmete više Nimvastida nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više Nimvastida nego biste trebali, obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Nimvastida su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Nimvastid**

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti svoju dozu Nimvastida, pričekajte i uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

#### **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Osjećaj omaglice
- Gubitak apetita
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Znojenje
- Glavobolja
- Žgaravica
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u želucu
- Osjećaj nemira
- Osjećaj umora ili slabosti
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Smanjen apetit
- Noćne more

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Depresija
- Teškoće sa spavanjem
- Nesvjestica ili nehотиčno padanje
- Promjene u normalnom radu jetre

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Bol u prsima
- Osip, svrbež
- Napadaji
- Čirevi na želucu ili crijevu

**Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Visoki krvni tlak
- Infekcija mokraćnog sustava
- Privedanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca
- Krvarenje u crijevu – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Upala gušterače – znakovi uključuju jaku bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta

**Nije poznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Jako povraćanje koje može dovesti do puknuća cijevi koja spaja usta sa želucem (jednjaka)
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjiva mučnina, povraćanje, umor i gubitak apetita)
- Agresivnost, osjećaj nemira
- Nepravilni otkucaji srca

**Bolesnici s demencijom i Parkinsonovom bolešću**

Ovi bolesnici češće imaju neke nuspojave. Također imaju neke dodatne nuspojave:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Drhtanje
- Gubitak svijesti
- Nehotično padanje

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Osjećaj nemira
- Usporeni i ubrzani otkucaji srca



- Teškoće sa spavanjem
- Prekomjerno stvaranje sline i dehidracija
- Neuobičajeno spori pokreti ili pokreti koje ne možete kontrolirati
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta te slabost mišića

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nepravilni otkucaji srca i slaba kontrola pokreta

**Ostale nuspojave zabilježene s rivastigmin transdermalnim flasterima a koje se mogu pojaviti s tvrdim kapsulama:**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Vrućica
- Teška zbunjenost
- Inkontinencija mokraće (nemogućnost primjerenog zadržavanja mokraće)

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)

**Nije poznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija na mjestu primjene flastera, kao što su mjehurići ili upala kože

Ako se pojavi bilo koja od ovih nuspojava, obratite se svom liječniku jer možda trebate medicinsku pomoć.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati Nimvastid**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Nimvastid sadrži**

- Djelatna tvar je rivastigmin hidrogentartarat. Svaka tvrda kapsula sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ili 6 mg rivastigmina.
- Drugi sastojci za Nimvastid 1,5 mg kapsule su mikrokristalična celuloza, hipromeloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat u sadržaju kapsule i titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i želatina u ovojnici kapsule.
- Drugi sastojci za Nimvastid 3 mg, 4,5 mg i 6 mg kapsule su mikrokristalična celuloza, hipromeloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat u sadržaju kapsule i titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) i želatina u ovojnici kapsule.

### **Kako Nimvastid izgleda i sadržaj pakiranja**

Nimvastid 1,5 mg tvrde kapsule, koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, imaju žutu kapicu i žuto tijelo.

Nimvastid 3 mg tvrde kapsule, koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, imaju narančastu kapicu i narančasto tijelo.

Nimvastid 4,5 mg tvrde kapsule, koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, imaju smeđkastocrvenu kapicu i smeđkastocrveno tijelo.

Nimvastid 6 mg tvrde kapsule, koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, imaju smeđkastocrvenu kapicu i narančasto tijelo.

Blister pakiranje (PVC/PVDC/Al folija): Dostupne su kutije od 14 (samo za 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ili 112 tvrdih kapsula.

HDPE spremnik: dostupne su kutije od 200 ili 250 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

#### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta**  
**Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta**  
**Nimvastid 4,5 mg raspadljive tablete za usta**  
**Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta**  
rivastigmin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Nimvastid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nimvastid
3. Kako uzimati Nimvastid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nimvastid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Nimvastid i za što se koristi

Djelatna tvar Nimvastida je rivastigmin.

Rivastigmin pripada skupini tvari koje se nazivaju inhibitori kolinesteraze. U bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili demencijom uzrokovanom Parkinsonovom bolešću, određene živčane stanice u mozgu odumiru, što ima za posljedicu nisku koncentraciju neurotransmitera acetilkolina (tvari koja omogućuje živčanim stanicama da međusobno komuniciraju). Rivastigmin djeluje tako da blokira enzime koji razgrađuju acetilkolin: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Blokiranjem tih enzima, Nimvastid omogućava povećavanje koncentracije acetilkolina u mozgu te tako pomaže u smanjivanju simptoma Alzheimerove bolesti i demencije povezane s Parkinsonovom bolešću.

Nimvastid se primjenjuje u liječenju poremećaja pamćenja u odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću, progresivnim poremećajem mozga koji postupno utječe na pamćenje, intelektualne sposobnosti i ponašanje. Kapsule i raspadljive tablete za usta također se mogu primjenjivati u liječenju demencije u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nimvastid

#### Nemojte uzimati Nimvastid

- ako ste alergični na rivastigmin (djelatnu tvar Nimvastida) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate kožnu reakciju koja se širi izvan područja flastera, ako postoji intenzivnija lokalna reakcija (poput mjehurića, pojačane upale kože, oticanja) te ako se one ne povuku unutar 48 sati od uklanjanja transdermalnog flastera.

Ako se ovo odnosi na Vas, obratite se svom liječniku i nemojte uzimati Nimvastid.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nimvastid:

- ako imate ili ste imali stanje srca poput nepravilnih ili sporih otkucaja srca, produljenja QTc intervala, produljenja QTc intervala u obiteljskoj povijesti bolesti, *torsade de pointes* ili imate niske razine kalija ili magnezija u krvi,
- ako imate ili ste imali aktivni čir želuca,
- ako imate ili ste imali otežano mokrenje,
- ako imate ili ste imali napadaje,
- ako imate ili ste imali astmu ili tešku bolest dišnih puteva,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije bubrega,
- ako imate ili ste imali poremećaj funkcije jetre,
- ako imate drhtavicu,
- ako imate malu tjelesnu težinu,
- ako imate probavne reakcije poput osjećaja mučnine, povraćanja i proljeva. Možete dehidrirati (izgubiti previše tekućine) ako povraćanje ili proljev potraju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, možda će Vas liječnik pobliže pratiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako niste uzeli Nimvastid više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

## **Djeca i adolescenti**

Nema relevantne primjene Nimvastida u pedijatrijskoj populaciji u liječenju Alzheimerove bolesti.

## **Drugi lijekovi i Nimvastid**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nimvastid se ne smije davati istodobno s drugim lijekovima sa sličnim djelovanjem Nimvastidu. Nimvastid može utjecati na antikolinergičke lijekove (lijekove koji se koriste za ublažavanje grčeva ili spazama u želucu, za liječenje Parkinsonove bolesti ili za sprečavanje mučnine na putovanju).

Nimvastid se ne smije davati istodobno s metoklopramidom (lijekom koji se koristi za ublažavanje ili sprječavanje mučnine i povraćanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su ukočeni udovi i drhtanje ruku.

Ako se, tijekom primjene Nimvastida, morate podvrgnuti operaciji, obavijestite liječnika prije nego što Vam primjeni bilo koji anestetik, jer Nimvastid može tijekom anestezije pojačati učinke nekih mišićnih relaksansa.

Potreban je oprez kod uzimanja Nimvastida zajedno s beta blokatorima (lijekovima kao što je atenolol koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine i drugih srčanih stanja). Uzimanje tih dvaju lijekova zajedno moglo bi uzrokovati probleme kao što su usporavanje otkucaja srca (bradikardija) koje dovodi do nesvjestice ili gubitka svijesti.

Potreban je oprez kod uzimanja Nimvastida zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vaš srčani ritam ili električni sustav Vašeg srca (produljenje QT intervala).

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, potrebno je ocijeniti koristi od primjene Nimvastida u usporedbi s mogućim učincima na Vaše nerođeno dijete. Nimvastid treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako njegovo uzimanje nije doista nužno.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja Nimvastidom.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vas obavijestiti dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima. Nimvastid može uzrokovati omaglicu i pospanost, pogotovo na početku liječenja ili prilikom povećanja doze. Ako osjećate omaglicu ili pospanost, nemojte upravljati vozilima i strojevima ili izvoditi bilo kakve zadatke koji zahtijevaju pozornost.

### Nimvastid sadrži sorbitol (E420)

*Nimvastid 1,5 mg raspadljive tablete za usta:* Ovaj lijek sadrži 0,00525 mg sorbitola u jednoj 1,5 mg raspadljivoj tableti za usta.

*Nimvastid 3 mg raspadljive tablete za usta:* Ovaj lijek sadrži 0,0105 mg sorbitola u jednoj 3 mg raspadljivoj tableti za usta.

*Nimvastid 4,5 mg raspadljive tablete za usta:* Ovaj lijek sadrži 0,01575 mg sorbitola u jednoj 4,5 mg raspadljivoj tableti za usta.

*Nimvastid 6 mg raspadljive tablete za usta:* Ovaj lijek sadrži 0,021 mg sorbitola u jednoj 6 mg raspadljivoj tableti za usta.

### 3. Kako uzimati Nimvastid

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

#### Kako započeti liječenje

Liječnik će Vam reći koju dozu Nimvastida trebate uzimati.

- Liječenje obično započinje niskom dozom.
- Liječnik će polako povećavati dozu, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Najviša doza koju smijete uzimati je 6.0 mg dva puta na dan.

Liječnik će redovito provjeravati djeluje li lijek. Liječnik će također pratiti Vašu tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.

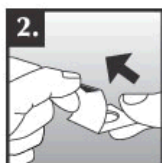
Ako niste uzeli Nimvastid više od tri dana, nemojte uzimati sljedeću dozu dok se niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

#### Uzimanje lijeka

- Recite osobi koja Vas njeguje da uzimate Nimvastid.
- Da bi Vam ovaj lijek koristio, uzimajte ga svaki dan.
- Nimvastid morate uzimati dva puta na dan, uz doručak i uz večeru. Ne smijete imati ništa u ustima prije uzimanja tablete.

Nimvastid raspadljive tablete za usta su lomljive. One se ne smiju potiskivati kroz foliju u blister pakiranju jer to uzrokuje oštećenje tablete. Ne uzimajte tablete mokrim rukama jer se tablete mogu prelomiti. Izvadite tabletu iz pakiranja na sljedeći način:

1. Primite blister za rubove i razdvojite jedno polje blistera od ostalog dijela, pažljivo trgajući duž perforacija koje ga okružuju.
2. Podignite rub folije te u potpunosti skinite foliju.
3. Istresite tabletu na svoju ruku.
4. Stavite tabletu na jezik čim ju izvadite iz pakiranja.



Kroz nekoliko sekundi ona će se početi otapati u ustima, a zatim je možete progutati bez vode. Ne smijete imati ništa u ustima prije stavljanja tablete na jezik.

#### **Ako uzmete više Nimvastida nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više Nimvastida nego biste trebali, obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati liječničku pomoć. Neki ljudi koji su slučajno uzeli previše Nimvastida su osjećali mučninu, povraćali, imali proljev, visoki krvni tlak i halucinacije. Također može doći do usporenih otkucaja srca i nesvjestice.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Nimvastid**

Ako primijetite da ste zaboravili uzeti svoju dozu Nimvastida, pričekajte i uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Možda ćete češće imati nuspojave kad počnete uzimati svoj lijek ili kod povećanja doze. Obično će nuspojave polako nestati nakon što se Vaše tijelo navikne na lijek.

#### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Osjećaj omaglice
- Gubitak apetita
- Želučani problemi poput osjećaja mučnine ili povraćanja, proljev

#### **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Znojenje
- Glavobolja
- Žgaravica
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u želucu
- Osjećaj nemira
- Osjećaj umora ili slabosti
- Općenito loše osjećanje
- Drhtanje ili osjećaj zbunjenosti
- Smanjen apetit
- Noćne more

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Depresija
- Teškoće sa spavanjem
- Nesvjestica ili nehotično padanje
- Promjene u normalnom radu jetre

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Bol u prsima
- Osip, svrbež
- Napadaji
- Čirevi na želucu ili crijevu

#### **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Visoki krvni tlak
- Infekcija mokraćnog sustava
- Priviđanje stvari koje nisu prisutne (halucinacije)
- Problemi s radom srca, poput ubrzanih ili usporenih otkucaja srca

- Krvarenje u crijevu – prikazuje se kao krv u stolici ili kada povraćate
- Upala gušterače – znakovi uključuju jaku bol u gornjem dijelu trbuha, često s osjećajem mučnine ili povraćanjem
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta

**Nije poznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Jako povraćanje koje može dovesti do puknuća cijevi koja spaja usta sa želucem (jednjaka)
- Dehidracija (gubitak previše tekućine)
- Poremećaji jetre (žutilo kože, žute bjeloočnice, abnormalno tamna mokraća ili neobjašnjena mučnina, povraćanje, umor i gubitak apetita)
- Agresivnost, osjećaj nemira
- Nepravilni otkucaji srca

### **Bolesnici s demencijom i Parkinsonovom bolešću**

Ovi bolesnici češće imaju neke nuspojave. Također imaju neke dodatne nuspojave:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Drhtanje
- Gubitak svijesti
- Nehotično padanje

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba
- Osjećaj nemira
- Usporeni i ubrzani otkucaji srca
- Teškoće sa spavanjem
- Prekomjerno stvaranje sline i dehidracija
- Neuobičajeno spori pokreti ili pokreti koje ne možete kontrolirati
- Pogoršanje znakova Parkinsonove bolesti ili pojava sličnih znakova – poput ukočenih mišića, otežanog izvođenja pokreta te slabost mišića

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nepravilni otkucaji srca i slaba kontrola pokreta

### **Ostale nuspojave zabilježene s rivastigmin transdermalnim flasterima a koje se mogu pojaviti s raspadljivim tabletama za usta:**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Vrućica
- Teška zbunjenost
- Inkontinencija mokraće (nemogućnost primjerenog zadržavanja mokraće)

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Hiperaktivnost (visoka razina aktivnosti, nemir)

**Nije poznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Alergijska reakcija na mjestu primjene flastera, kao što su mjehurići ili upala kože

Ako se pojavi bilo koja od ovih nuspojava, obratite se svom liječniku jer možda trebate medicinsku pomoć.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.



## 5. Kako čuvati Nimvastid

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Nimvastid sadrži

- Djelatna tvar je rivastigmin hidrogentartarat. Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži rivastigmin hidrogentartarat koji odgovara 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ili 6 mg rivastigmina.
- Drugi sastojci su manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, aroma spearminta (ulje paprene metvice, maltodekstrin kukuruza), aroma paprene metvice (maltodekstrin, arapska guma, sorbitol (E420), ulje divlje metvice, L-mentol), krospovidon, kalcijev silikat i magnezijev stearat. Pogledajte dio 2 „Nimvastid sadrži sorbitol (E420)“.

### Kako Nimvastid izgleda i sadržaj pakiranja

Raspadlive tablete za usta su okrugle i bijele.

Dostupne su 14 x 1 (samo za 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ili 112 x 1 tableta u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze s OPA/Al/PVC filmom i PET/Al odvojevom folijom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### 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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>