

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide
Nimvastid 3 mg capsule rigide
Nimvastid 4,5 mg capsule rigide
Nimvastid 6 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

Nimvastid 3 mg capsule rigide
Ciascuna capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

Nimvastid 4,5 mg capsule rigide
Ciascuna capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

Nimvastid 6 mg capsule rigide
Ciascuna capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianca a bianca in una capsula con corpo di colore giallo e testa di colore giallo.

Nimvastid 3 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianca a bianca in una capsula con corpo di colore arancio e testa di colore arancio.

Nimvastid 4,5 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianca a bianca in una capsula con corpo di colore rosso bruno e testa di colore rosso bruno.

Nimvastid 6 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianca a bianca in una capsula con corpo di colore arancio e testa di colore rosso bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave. Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se

sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che controllino regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con malattia di Parkinson con demenza di grado moderato. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Compromissione della funzionalità renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica da lieve a moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati: Nimvastid capsule può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purchè siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nimvastid nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo medicinale è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e coloro che assistono abitualmente i pazienti devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di Nimvastid è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovenosi e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi gravi.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Nei pazienti trattati con alcuni inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, si può verificare prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, principalmente in pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela in pazienti con preesistente o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc o a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio quelli con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, o che assumono in concomitanza medicinali noti per indurre prolungamento del QT e/o torsione di punta. Può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG)(vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Si raccomanda particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o peggiorare ostruzioni urinarie e crisi epilettiche. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi hanno portato, in alcuni casi, alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari

I pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Nimvastid può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che interrompano il trattamento a causa di reazioni avverse.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorellassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del

trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi beta bloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I beta bloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati ad un rischio maggiore, ma sono state ricevute segnalazioni riferite anche in pazienti in trattamento con altri beta bloccanti. Pertanto si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con beta bloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare prolungamento dell'intervallo QT o torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozone, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalla butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo..

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADRs) segnalate più comunemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni avverse gastrointestinali e alla perdita di peso.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte in pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune Comune Non nota	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota	Incubi Agitazione Confusione Ansia Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi epilettiche Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
Patologie cardiache Raro Molto raro Non nota	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia). Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari Molto raro	Iperensione

Patologie gastrointestinali Molto comune Molto comune Molto comune Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi gravi di vomito sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari Non comune Non nota	Alterazione dei test di funzionalità epatica Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune Raro Non nota	Iperidrosi Rash cutanei Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune Comune Non comune	Fatica ed astenia Malessere Cadute accidentali
Esami diagnostici Comune	Perdita di peso

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune Comune	Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Comune	Insonnia Ansia Irrequietezza Allucinazioni visive Depressione
Non nota	Aggressività
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune	Tremori Capogiri Sonnolenza Cefalea Malattia di Parkinson (peggioramento) Bradicinesia Discinesia Ipcinesia Rigidità a ruota dentata Distonia
Patologie cardiache Comune Non comune	Bradycardia Fibrillazione atriale

Non comune	Blocco atrioventricolare
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Disturbi dell'andatura
Comune	Andatura parkinsoniana

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, in cui si sono verificati eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	1 (0,6)
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	0
Ipocinesia	1 (0,3)	0
Disturbi del movimento	1 (0,3)	3 (1,7)
Bradicinesia	9 (2,5)	1 (0,6)
Distonia	3 (0,8)	0
Andatura anormale	5 (1,4)	0
Rigidità muscolare	1 (0,3)	2 (1,1)
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)	0
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0,8)	0
Irrigidimento	1 (0,3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0,3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

E' stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, crisi epilettiche e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Gestione

Poiché la rivastigmina ha un'emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell' AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus

(Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio di MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori, quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico, un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media giornaliera nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat (Trattamento previsto)		Last observation carried forward (Ultima osservazione effettuata)	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog (una scala di valutazione della capacità cognitiva), e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale ± DS				
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	23,8 ± 10,2 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n/a 3,8 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5
Differenza P verso placebo a terapia adattata		2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²
ITT - popolazione LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media Basale ± DS				
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	n/a 3,7 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5
Differenza P verso placebo a terapia adattata		3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio del trattamento relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

Tabella 6

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media Basale ± DS				
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	25,4 ± 9,9 1,0 ± 9,2	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Differenza P verso placebo a terapia adattata	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)	

ITT + popolazione RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media Basale ± DS				
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	32,6 ± 10,4 2,6 ± 9,4	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 1,9 ± 7,7	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Differenza				
P verso placebo a terapia adattata	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta circa del 36% ± 13%. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi in vitro, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ¹⁴C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno mostrato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con compromissione della funzionalità renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con compromissione della funzionalità renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula

Cellulosa microcristallina

Ipromellosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della capsula

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide

Diossido di titanio (E171)

Ossido di ferro giallo (E 172)

Gelatina

Nimvastid 3 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E 172)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Gelatina

Nimvastid 4,5 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E 172)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Gelatina

Nimvastid 6 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E 172)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna istruzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio con Blister (PVC/PVDC, foglio Al) contenenti: 14 (solo per 1,5 mg), 28, 30, 56, 60, o 112 capsule rigide.

Contenitore in HDPE: 200 o 250 capsule rigide in un astuccio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide

14 capsule rigide: EU/1/09/525/001

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

Nimvastid 3 mg capsule rigide

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

Nimvastid 4,5 mg capsule rigide

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

Nimvastid 6 mg capsule rigide

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Maggio 2009

Data del rinnovo più recente: 16. Gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili
Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili
Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili
Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili
Ciascuna compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile contiene 5,25 µg di sorbitolo (E420).

Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili
Ciascuna compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile contiene 10,5 µg di sorbitolo (E420).

Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili
Ciascuna compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile contiene 15,75 µg di sorbitolo (E420).

Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili
Ciascuna compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile contiene 21 µg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili

Le compresse sono rotonde e di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave. Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della

demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che controllino regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena.

La compressa orodispersibile di Nimvastid va posta in bocca, dove si disperde rapidamente con la saliva, in modo da essere facilmente deglutita. Rimuovere una compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. Dato che la compressa orodispersibile è fragile, essa va assunta immediatamente dopo l'apertura del blister.

La rivastigmina compresse orodispersibili è bioequivalente alla rivastigmina capsule, con un tasso e grado di assorbimento analogo. Essa ha lo stesso dosaggio e frequenza di somministrazione della rivastigmina capsule. Rivastigmina compresse orodispersibili può essere utilizzato come alternativa alla rivastigmina capsule.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con malattia di Parkinson con demenza di grado moderato. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Compromissione della funzionalità renale e epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità

renale o epatica da lieve a moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati: Nimvastid compresse orodispersibili può comunque essere utilizzato in questa popolazione di pazienti purchè siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nimvastid nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo medicinale è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuta a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e coloro che assistono abitualmente i pazienti devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di Nimvastid è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi gravi.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Nei pazienti trattati con alcuni inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, si può verificare prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Rivastigmina può causare bradicardia che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, principalmente in pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela in pazienti con preesistente o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio quelli con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, o che assumono in concomitanza medicinali noti per indurre prolungamento del QT e/o torsione di punta. Può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Si raccomanda particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o peggiorare ostruzioni urinarie e crisi epilettiche. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi hanno portato, in alcuni casi, alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari

I pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente

titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Nimvastid può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che interrompano il trattamento a causa di reazioni avverse.

Nimvastid contiene sorbitolo (E420)

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorellassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici e i possibili effetti additivi, rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

Effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope) sono stati riportati con l'uso combinato di diversi beta bloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina. I beta bloccanti cardiovascolari dovrebbero essere associati ad un rischio maggiore, ma sono state ricevute segnalazioni riferite anche in pazienti in trattamento con altri beta bloccanti. Pertanto si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con beta bloccanti e anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare prolungamento dell'intervallo QT o torsione di punta come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozone, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalla butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADRs) segnalate più comunemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni avverse gastrointestinali e alla perdita di peso.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e in Tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte in pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune Comune Non nota	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota	Incubi Agitazione Confusione Ansia Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza

Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi epilettiche Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
Patologie cardiache Raro Molto raro Non nota	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia). Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali Molto comune Molto comune Molto comune Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi gravi di vomito sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari Non comune Non nota	Alterazione dei test di funzionalità epatica Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune Raro Non nota	Iperidrosi Rash cutanei Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune Comune Non comune	Fatica ed astenia Malessere Cadute accidentali
Esami diagnostici Comune	Perdita di peso

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune Comune	Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune	Insonnia Ansia Irrequietezza

Comune	Allucinazioni visive
Comune	Depressione
Non nota	Aggressività
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Tremori
Comune	Capogiri
Comune	Sonnolenza
Comune	Cefalea
Comune	Malattia di Parkinson (peggioramento)
Comune	Bradichinesia
Comune	Discinesia
Comune	Ipocinesia
Comune	Rigidità a ruota dentata
Non comune	Distonia
Patologie cardiache	
Comune	Bradichardia
Non comune	Fibrillazione atriale
Non comune	Blocco atrioventricolare
Non nota	Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Molto comune	Vomito
Comune	Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica(disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Fatica ed astenia
Comune	Disturbi dell'andatura
Comune	Andatura parkinsoniana

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, in cui si sono verificati eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n(%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremore	37 (10,2)	21 (5,8)	12	7(3,9)	11(6,1)	2(1,1)
Cadute	(3,3)			0		
Malattia di Parkinson (peggioramento) Ipersecrezione salivare	5 (1,4)			1 (0,6)		
Discinesia	5 (1,4)			1 (0,6)		
Parkinsonismo	8 (2,2)			0		
Ipocinesia	1 (0,3)			0		
Disturbi del movimento	1 (0,3)			3(1,7)		
Bradicinesia	9 (2,5)			1 (0,6)		
Distonia	3 (0,8)			0		
Andatura anormale	5 (1,4)			0		
Rigidità muscolare	1 (0,3)			2(1,1)		
Disturbi dell'equilibrio	3 (0,8)			0		
Rigidità muscolo-scheletrica Irrigidimento	3 (0,8)			0		
Disfunzioni motorie	1 (0,3)			0		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

E' stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento, come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, crisi epilettiche e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Gestione

Poiché la rivastigmina ha un'emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell' AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio di MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori, quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico, un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media giornaliera nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)	
	Intent to Treat (Trattamento previsto)	Last observation carried forward (Ultima osservazione effettuata)

Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog (una scala di valutazione della capacità cognitiva), e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale ± DS				
Variatione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Differenza P verso placebo a terapia adattata	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
	2,88 ¹		n/a	
	<0,001 ¹		0,007 ²	
ITT - popolazione LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media Basale ± DS				
Variatione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Differenza P verso placebo a terapia adattata	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
	3,54 ¹		n/a	
	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio del trattamento relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo

di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

Tabella 6

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media Basale ± DS				
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Differenza	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
P verso placebo a terapia adattata	4,27 ¹		2,09 ¹	
	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)	
ITT + popolazione RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media Basale ± DS				
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Differenza	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
P verso placebo a terapia adattata	4,73 ¹		2,14 ¹	
	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La rivastigmina compressa orodispersibile è bioequivalente alla rivastigmina capsule, con un tasso e grado di assorbimento analogo.

Rivastigmina compresse orodispersibili può essere utilizzata come alternativa alla rivastigmina capsule.

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta circa del 36% ± 13%. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi in vitro, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ¹⁴C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno mostrato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con compromissione della funzionalità renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con compromissione della funzionalità renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10⁴ volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata,

sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa

Aroma di menta (olio di menta piperita, maltodestrina di mais)

Aroma di menta piperita (maltodestrina, gomma arabica, sorbitolo (E420), olio di foglie di menta, L-mentolo)

Crospovidone

Calcio Silicato

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna istruzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio con blister perforati in singola dose (film OPA/Al/PVC e foglio PET/Al da togliere)

contenenti: 14x1 (solo per 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, o 112x1 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per la conservazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili

14 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/026

28 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/027

30 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/028

56 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/029

60 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/030

112 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili

28 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/032

30 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/033

56 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/034

60 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/035

112 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili

28 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/037

30 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/038

56 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/039

60 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/040

112 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili

28 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/042

30 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/043

56 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/044

60 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/045

112 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Maggio 2009

Data del rinnovo più recente: 16 Gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dello specifico lotto.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO PER IL BLISTER E IL CONTENITORE ED ETICHETTA PER IL CONTENITORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Blister:

14 capsule rigide

28 capsule rigide

30 capsule rigide

56 capsule rigide

60 capsule rigide

112 capsule rigide

Contenitore:

200 capsule rigide

250 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

14 capsule rigide: EU/1/09/525/001

28 capsule rigide: EU/1/09/525/002

30 capsule rigide: EU/1/09/525/003

56 capsule rigide: EU/1/09/525/004

60 capsule rigide: EU/1/09/525/005

112 capsule rigide: EU/1/09/525/006

200 capsule rigide: EU/1/09/525/047

250 capsule rigide: EU/1/09/525/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg (solo sull'astuccio)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

(solo sull'astuccio)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

(solo sull'astuccio)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE1.

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO PER IL BLISTER E IL CONTENITORE ED ETICHETTA PER IL CONTENITORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 3 mg capsule rigide

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Blister:

28 capsule rigide

30 capsule rigide

56 capsule rigide

60 capsule rigide

112 capsule rigide

Contenitore:

200 capsule rigide

250 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 3 mg (solo sull'astuccio)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

(solo sull'astuccio)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN
NN

(solo sull'astuccio)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 3 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ASTUCCIO PER IL BLISTER E IL CONTENITORE ED ETICHETTA PER IL
CONTENITORE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 4,5 mg capsule rigide

rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO (I)**

Ogni capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Blister:

28 capsule rigide

30 capsule rigide

56 capsule rigide

60 capsule rigide

112 capsule rigide

Contenitore:

200 capsule rigide

250 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Nimvastid 4,5 mg (solo sull'astuccio)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

(solo sull'astuccio)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

(solo sull'astuccio)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 4,5 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ASTUCCIO PER IL BLISTER E IL CONTENITORE ED ETICHETTA PER IL
CONTENITORE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 6 mg capsule rigide

rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO (I)**

Ogni capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Blister:

28 capsule rigide

30 capsule rigide

56 capsule rigide

60 capsule rigide

112 capsule rigide

Contenitore:

200 capsule rigide

250 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 6 mg (solo sull'astuccio)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

(solo sull'astuccio)

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

(solo sull'astuccio)

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 6 mg capsule rigide

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sorbitolo (E420).

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compressa orodispersibile

14 x 1 compressa orodispersibile

28 x 1 compressa orodispersibile

30 x 1 compressa orodispersibile

56 x 1 compressa orodispersibile

60 x 1 compressa orodispersibile

112 x 1 compressa orodispersibile

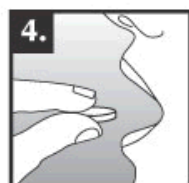
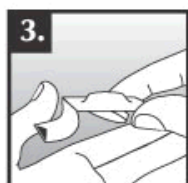
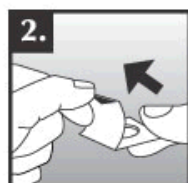
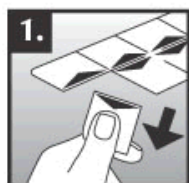
5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non toccare le compresse con le mani bagnate poiché le compresse si potrebbero rompere.

1. Tenere la striscia del blister per i bordi e separare un alveolo del blister dal resto della striscia strappando delicatamente lungo la linea di separazione perforata.
2. Tirare il bordo del foglio e toglierlo completamente.
3. Rovesciare la compressa sulla mano.
4. Mettere la compressa sulla lingua appena tolta dalla confezione.



La compressa si scioglierà direttamente in bocca in pochi secondi e può essere deglutita con o senza

acqua.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

14 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/026

28 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/027

30 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/028

56 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/029

60 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/030

112 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/031

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare.
2. Togliere.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sorbitolo (E420).

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

28 x 1 compressa orodispersibile

30 x 1 compressa orodispersibile

56 x 1 compressa orodispersibile

60 x 1 compressa orodispersibile

112 x 1 compressa orodispersibile

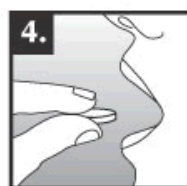
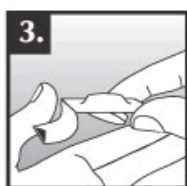
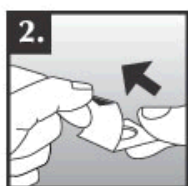
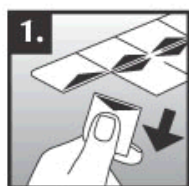
5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non toccare le compresse con le mani bagnate poiché le compresse si potrebbero rompere.

1. Tenere la striscia del blister per i bordi e separare un alveolo del blister dal resto della striscia strappando delicatamente lungo la linea di separazione perforata.
2. Tirare il bordo del foglio e toglierlo completamente.
3. Rovesciare la compressa sulla mano.
4. Mettere la compressa sulla lingua appena tolta dalla confezione.



La compressa si scioglierà direttamente in bocca in pochi secondi e può essere deglutita con o senza acqua.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare.
2. Togliere.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sorbitolo (E420).

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

28 x 1 compressa orodispersibile

30 x 1 compressa orodispersibile

56 x 1 compressa orodispersibile

60 x 1 compressa orodispersibile

112 x 1 compressa orodispersibile

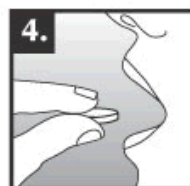
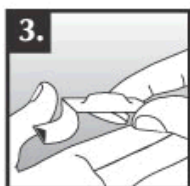
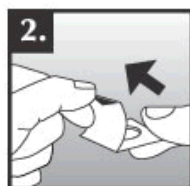
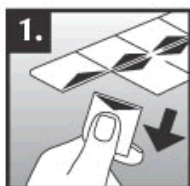
5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non toccare le compresse con le mani bagnate poiché le compresse si potrebbero rompere.

1. Tenere la striscia del blister per i bordi e separare un alveolo del blister dal resto della striscia strappando delicatamente lungo la linea di separazione perforata.
2. Tirare il bordo del foglio e toglierlo completamente.
3. Rovesciare la compressa sulla mano.
4. Mettere la compressa sulla lingua appena tolta dalla confezione.



La compressa si scioglierà direttamente in bocca in pochi secondi e può essere deglutita con o senza

acqua.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

28 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/037

30 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/038

56 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/039

60 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/040

112 x 1 compressa orodispersibile: EU/1/09/525/041

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare.
2. Togliere.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sorbitolo (E420).

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa orodispersibile

28 x 1 compressa orodispersibile

30 x 1 compressa orodispersibile

56 x 1 compressa orodispersibile

60 x 1 compressa orodispersibile

112 x 1 compressa orodispersibile

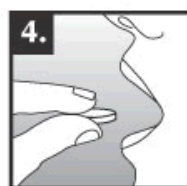
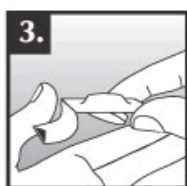
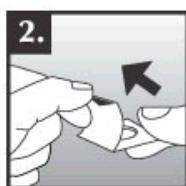
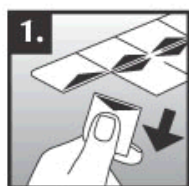
5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non toccare le compresse con le mani bagnate poiché le compresse si potrebbero rompere.

1. Tenere la striscia del blister per i bordi e separare un alveolo del blister dal resto della striscia strappando delicatamente lungo la linea di separazione perforata.
2. Tirare il bordo del foglio e toglierlo completamente.
3. Rovesciare la compressa sulla mano.
4. Mettere la compressa sulla lingua appena tolta dalla confezione.



La compressa si scioglierà direttamente in bocca in pochi secondi e può essere deglutita con o senza acqua.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nimvastid 6 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili

rivastigmina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare.
2. Togliere.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nimvastid 1,5 mg capsule rigide
Nimvastid 3 mg capsule rigide
Nimvastid 4,5 mg capsule rigide
Nimvastid 6 mg capsule rigide
rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Nimvastid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nimvastid
3. Come prendere Nimvastid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nimvastid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Nimvastid e a cosa serve

Nimvastid contiene il principio attivo rivastigmina.

Rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi. Nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, alcune cellule del cervello muoiono, determinando bassi livelli di acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). Rivastigmina agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Nimvastid fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, migliorando i sintomi della malattia di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson.

Nimvastid è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderato, un disturbo progressivo del sistema nervoso centrale che gradualmente interessa la memoria, la capacità di apprendimento e il comportamento. Le capsule rigide e le compresse orodispersibili sono anche utilizzate per il trattamento della demenza in pazienti adulti con malattia di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nimvastid

Non prenda Nimvastid

- se è allergico a rivastigmina (il principio attivo di Nimvastid) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se usando il cerotto ha avuto una reazione cutanea che si estendeva oltre la zona in cui era stato applicato il cerotto, se ha avuto una reazione locale più intensa (come vescicole, aumento dell'infiammazione cutanea, gonfiore) che non migliorava nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Nimvastid.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Nimvastid:

- se ha oppure ha mai avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento, prolungamento dell'intervallo QTc, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta, o ha un basso livello di potassio o magnesio nel sangue.
- se ha oppure ha mai avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha mai avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha mai avuto convulsioni (crisi epilettiche).
- se ha oppure ha mai avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Nimvastid per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nimvastid nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Nimvastid

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Nimvastid non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali che hanno effetti simili. Nimvastid può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Nimvastid non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Nimvastid, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè Nimvastid può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Nimvastid viene assunto insieme a beta bloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Nimvastid viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influenzare il ritmo cardiaco o il sistema elettrico del cuore (prolungamento dell'intervallo QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Nimvastid devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro. Nimvastid non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Nimvastid.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Nimvastid può causare capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assennato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

3. Come prendere Nimvastid

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente e le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale dose di Nimvastid prendere.

- Il trattamento inizia generalmente con una dose bassa.
- Il medico aumenterà lentamente la dose sulla base della risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è 6,0 mg due volte al giorno.

Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Nimvastid per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Assunzione del medicinale

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Nimvastid.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prenda il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Nimvastid due volte al giorno, alla mattina e alla sera, con del cibo.
- Assuma le capsule intere con una bevanda.
- Non apra o rompa le capsule.

Se prende più Nimvastid di quanto deve

Se per errore prende più Nimvastid di quanto deve, informi il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Nimvastid hanno manifestato sensazione di nausea, vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di prendere Nimvastid

Se scopre di aver dimenticato di prendere la dose di Nimvastid, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il corpo si abitua al medicinale.

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Sensazione di capogiri

- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansietà
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Perdita di appetito
- Incubi

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del fegato

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni (crisi epilettiche)
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Pressione sanguigna alta
- Infezione delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare

Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Tremori
- Svenimenti

- Cadute accidentali

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

Altri effetti indesiderati osservati con rivastigmina cerotti transdermici e che possono manifestarsi con le capsule rigide:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità a trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Iperattività (elevato livello di attività, irrequietezza)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche al sito di applicazione del cerotto, come vescicole o infiammazione della pelle

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nimvastid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nimvastid

- Il principio attivo è rivastigmina idrogeno tartrato.
Ogni capsula rigida contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg o 6 mg di rivastigmina.
- Gli eccipienti di Nimvastid 1,5 mg capsule sono, nel nucleo della capsula, cellulosa microcristallina, ipromellosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato; nel rivestimento della capsula: titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E 172) e gelatina.
- Gli eccipienti di Nimvastid 3 mg, 4,5 mg e 6 mg sono, nel nucleo della capsula, cellulosa microcristallina, ipromellosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato; nel rivestimento della capsula: titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172) e gelatina.

Descrizione dell'aspetto di Nimvastid e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Nimvastid 1,5 mg contengono una polvere da bianca a quasi bianca ed hanno una testa di colore giallo ed un corpo giallo.

Le capsule rigide di Nimvastid 3 mg contengono una polvere da bianca a quasi bianca ed hanno una testa di colore arancione ed un corpo arancione.

Le capsule rigide Nimvastid 4,5 mg contengono una polvere da bianca a quasi bianca ed hanno una testa di colore rosso bruno ed un corpo rosso bruno.

Le capsule rigide Nimvastid 6 mg, contengono una polvere da bianca a quasi bianca ed hanno una testa di colore rosso bruno ed un corpo arancione.

Sono confezionate in blister (PVC/PVDC, foglio-Al) disponibili in astucci con 14 (solo per 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 o 112 capsule rigide.

Contenitore in HDPE: sono disponibili in confezione da 200 o 250 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato nel

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili
Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili
Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili
Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili
rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Nimvastid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nimvastid
3. Come prendere Nimvastid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nimvastid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

7. Che cos'è Nimvastid e a cosa serve

Nimvastid contiene il principio attivo rivastigmina.

Rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi. Nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, alcune cellule del cervello muoiono, determinando bassi livelli di acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). Rivastigmina agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, Nimvastid fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, migliorando i sintomi della malattia di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson.

Nimvastid è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderato, un disturbo progressivo del sistema nervoso centrale che gradualmente interessa la memoria, la capacità di apprendimento e il comportamento. Le capsule rigide e le compresse orodispersibili sono anche utilizzate per il trattamento della demenza in pazienti adulti con malattia di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nimvastid

Non prenda Nimvastid

- se è allergico a rivastigmina (il principio attivo di Nimvastid) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se usando il cerotto ha avuto una reazione cutanea che si estendeva oltre la zona in cui era stato applicato il cerotto, se ha avuto una reazione locale più intensa (come vescicole, aumento dell'infiammazione cutanea, gonfiore) che non migliorava nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Nimvastid.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Nimvastid:

- se ha oppure ha mai avuto una condizione cardiaca come battito cardiaco irregolare o lento, prolungamento dell'intervallo QTc, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta, o ha un basso livello di potassio o magnesio nel sangue.
- se ha oppure ha mai avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha mai avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha mai avuto convulsioni (crisi epilettiche).
- se ha oppure ha mai avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha mai avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.
- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Nimvastid per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nimvastid nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Altri medicinali e Nimvastid

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Nimvastid non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali che hanno effetti simili. Nimvastid può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Nimvastid non deve essere somministrato contemporaneamente a metoclopramide (un medicinale usato per alleviare o prevenire nausea e vomito). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rigidità degli arti e tremore alle mani.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Nimvastid, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè Nimvastid può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Si raccomanda cautela quando Nimvastid viene assunto insieme a beta bloccanti (medicinali come atenololo, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina e di altre malattie cardiache). Prendere i due medicinali insieme può causare disturbi come rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) che può portare a svenimento o perdita di coscienza.

Si raccomanda cautela quando Nimvastid viene assunto insieme ad altri medicinali che possono influenzare il ritmo cardiaco o il sistema elettrico del cuore (prolungamento dell'intervallo QT).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Nimvastid devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro. Nimvastid non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Nimvastid.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Nimvastid può causare capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assennato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

Nimvastid contiene sorbitolo (E420)

Nimvastid 1,5 mg compresse orodispersibili: Questo medicinale contiene 0,00525 mg di sorbitolo per compressa orodispersibile da 1,5 mg.

Nimvastid 3 mg compresse orodispersibili: Questo medicinale contiene 0,0105 mg di sorbitolo per compressa orodispersibile da 3 mg.

Nimvastid 4,5 mg compresse orodispersibili: Questo medicinale contiene 0,01575 mg di sorbitolo per compressa orodispersibile da 4,5 mg.

Nimvastid 6 mg compresse orodispersibili: Questo medicinale contiene 0,021 mg di sorbitolo per compressa orodispersibile da 6 mg.

3. Come prendere Nimvastid

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente e le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale dose di Nimvastid prendere.

- Il trattamento inizia generalmente con una dose bassa.
- Il medico aumenterà lentamente la dose sulla base della risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è 6,0 mg due volte al giorno.

Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Nimvastid per più di tre giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

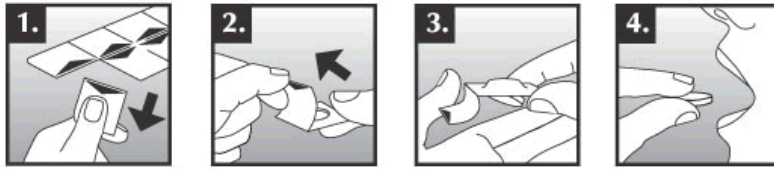
Assunzione del medicinale

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Nimvastid.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prenda il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Nimvastid due volte al giorno con il cibo (alla mattina e alla sera). La compressa va assunta a bocca vuota.

Le compresse orodispersibili di Nimvastid sono fragili. Esse non devono essere estratte dal blister attraverso il foglio di alluminio perché ciò potrebbe danneggiarle. Non tocchi le compresse con le mani bagnate poiché le compresse si potrebbero rompere.

Per far uscire la compressa dalla confezione:

1. Tenga la striscia del blister per i bordi e separi un alveolo del blister dal resto della striscia strappando delicatamente lungo la linea perforata di separazione.
2. Tiri il bordo del foglio e lo tolga completamente.
3. Spinga fuori la compressa nella mano.
4. Metta la compressa sulla lingua appena tolta dalla confezione.



La compressa si scioglierà direttamente in bocca in pochi secondi e può essere deglutita senza acqua. La sua bocca deve essere vuota prima di porre la compressa sulla lingua.

Se prende più Nimvastid di quanto deve

Se per errore prende più Nimvastid di quanto deve, informi il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Nimvastid hanno manifestato sensazione di nausea, vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di prendere Nimvastid

Se scopre di aver dimenticato di prendere la dose di Nimvastid, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si aumenta la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il corpo si abitua al medicinale.

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansietà
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione
- Perdita di appetito
- Incubi

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del fegato

Raro (può interessare fino a 1 individuo su 1.000)

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni (crisi epilettiche)
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

Molto raro (può interessare fino a 1 individuo su 10.000)

- Pressione sanguigna alta
- Infezione delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare

Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

Molto comune (può interessare più di 1 individuo su 10)

- Tremori
- Svenimenti
- Cadute accidentali

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento e veloce
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti e debolezza muscolare

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

Altri effetti indesiderati osservati con rivastigmina cerotti transdermici e che possono manifestarsi con le compresse orodispersibili:

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- Febbre
- Grave confusione
- Incontinenza urinaria (incapacità a trattenere adeguatamente l'urina)

Non comune (può interessare fino a 1 individuo su 100)

- Iperattività (elevato livello di attività, irrequietezza)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche al sito di applicazione del cerotto, come vescicole o infiammazione della pelle

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nimvastid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nimvastid

- Il principio attivo è rivastigmina idrogeno tartrato.
Ogni compressa orodispersibile contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg o 6 mg di rivastigmina.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, Aroma di menta (olio di menta piperita, maltodestrina di mais), aroma di menta piperita (maltodestrina, gomma arabica, sorbitolo (E420), olio di foglie di menta, L-mentolo) crospovidone, calcio silicato, magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 "Nimvastid contiene sorbitolo (E420)".

Descrizione dell'aspetto di Nimvastid e contenuto della confezione

Le compresse orodispersibili sono rotonde e di colore bianco. Confezioni contenenti 14 x 1 (solo per 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, o 112 x 1 compresse in blister perforati in unica dose (film OPA/Al/PVC e foglio PET/Al da togliere).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato nel

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>