

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nimvastid 1,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 1,5 mg.

Nimvastid 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 3 mg.

Nimvastid 4,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 4,5 mg.

Nimvastid 6 mg capsule

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Nimvastid 1,5 mg capsule

Capsule cu capac și corp de culoare galbenă, conținând o pulbere albă până la aproape albă.

Nimvastid 3 mg capsule

Capsule cu capac și corp de culoare portocalie, conținând o pulbere albă până la aproape albă.

Nimvastid 4,5 mg capsule

Capsule cu capac și corp de culoare brun-roșcat, conținând o pulbere albă până la aproape albă.

Nimvastid 6 mg capsule

Capsule cu capac de culoare brun-roșcat și corp de culoare portocalie, conținând o pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.
Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson.
Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de

către pacient.

Doze

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară. Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficace este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse în funcție de doză. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Nimvastid capsule poate fi utilizat la această categorie de pacienți cu condiția unei monitorizări atente (vezi punctul 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nimvastid nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, rivastigmină, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții adverse la locul de aplicare care sugerează dermatita de contact alergică la aplicarea plasturelui cu rivastigmină (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Pot apărea reacții adverse cutanate la locul de aplicare a plasturelui cu rivastigmină, care sunt, de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate. Aceste reacții nu sunt un indiciu al sensibilizării. Cu toate acestea, utilizarea plasturelui cu rivastigmină poate conduce la apariția dermatitei de contact alergice.

Trebuie suspectată dermatita de contact alergică dacă reacțiile apărute la locul de aplicare depășesc dimensiunea plasturelui, dacă există dovezi ale unei reacții locale mai intense (de exemplu eritem extins, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plasturele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină cu administrare orală numai după efectuarea testelor la alergii cu rezultate negative și sub atență supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasture să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat dermatită alergică (diseminată) la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

Stabilirea dozei: Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu

ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

La pacienții cărora li s-au administrat anumite medicamente inhibitoare de colinesterază, inclusiv rivastigmină, poate apărea prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă. Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente personale sau heredo-colaterale de prelungire a intervalului QTc sau cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii, predispoziție la hipokaliemie sau hipomagneziemie sau utilizarea concomitentă împreună cu medicamente cunoscute a induce prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor. De asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și, de aceea, nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7% cu rivastigmină comparativ cu 0% cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Trebuie respectate cu strictețe recomandările privind ajustarea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Nimvastid poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora.

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxantelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anestezicelor. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului

Având în vedere efectele farmacodinamice și reacțiile adverse suplimentare, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice. (de exemplu, oxibutinină, tolterodină).

Au fost raportate reacții adverse suplimentare care au dus la apariția bradicardiei (care poate duce la sincopă) la administrarea concomitentă a diferite beta-blocante (inclusiv atenolol) și a rivastigminei. Se anticipează că beta-blocantele cardiovasculare vor fi asociate cu cel mai ridicat risc; totuși, au fost primite și raportări de la pacienții care utilizează alte beta-blocante. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție când rivastigmina este combinată cu beta-blocante și alte medicamente pentru tratarea bradicardiei (de exemplu, medicamente antiaritmice de clasa III, antagoniști ai canalelor de calciu, glicozide digitale, pilocarpină).

Deoarece bradicardia constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, combinația de rivastigmină și medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor, cum sunt antipsihoticele, și anume unele fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină), benzamide (sulpiridă, sultopridă, amisulpidă, tiapridă, veralipridă), pimozidă, haloperidol, droperidol, cisapridă, citalopram, difemanil, eritromicină IV, halofantrin, mizolastin, metadonă, pentamidină și moxifloxacină, trebuie observată cu precauție și, de asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (EKG).

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardiacă după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediata de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metaboliții acesteia au traversat placenta. Nu se cunoaște dacă acest lucru are loc și la om. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere la șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele rivastigminei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38%) și vărsături (23%), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 și tabelul 2 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate de la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu rivastigmină.

Tabelul 1

Infecții și infestări Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Anorexie Scăderea apetitului alimentar Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Coșmaruri Agitație Confuzie Anxietate Insomnie Depresie Halucinații Agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare	Amețeală Cefalee Somnolență Tremor Sincopă Convulsii Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson)
Tulburări cardiace Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Angină pectorală Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie) Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Ulcer gastric și duodenal Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcției hepatice Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Erupție cutanată tranzitorie Prurit, dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Oboseală și astenie Stare generală de rău Căderi
Investigații diagnostice Frecvente	Scădere în greutate

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate în studii clinice efectuate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină capsule.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente Frecvente	Apetit alimentar scăzut Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Insomnie Anxietate Agitație Halucinații vizuale Depresie Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Tremor Amețeală Somnolență Cefalee Boala Parkinson (agravare) Bradichinezie Dischinezie Hipochinezie Rigiditate Cogwheel Distonie
Tulburări cardiace Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Bradicardie Fibrilație atrială Bloc atrio-ventricular Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Hipersecreție salivară

Tulburări hepatobiliare Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Căderi Oboseală și astenie Tulburări de mers Mers caracteristic bolii Parkinson

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse pre-definite	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină la 24 ore de la administrarea supradozei.

A fost raportată toxicitate colinergică, cu simptome muscarinice care sunt observate în caz de intoxicații moderate, de exemplu, mioză, eritem, tulburări digestive, inclusiv durere abdominală, greață, vărsături și diaree, bradicardie, bronhospasm și secreții bronșice crescute, hiperhidroză, urinare și/sau defectare involuntare, lacrimație, hipotensiune arterială și hipersecreție salivară.

În cazurile mai severe, pot apărea efecte nicotinic, cum sunt slăbiciune musculară, fasciculații, crize convulsive și stop respirator, cu posibil rezultat letal.

Suplimentar, după punerea pe piață, au existat cazuri de amețeli, tremor, cefalee, somnolență, stare de confuzie, hipertensiune arterială, halucinații și stare generală de rău.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03.

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic ale demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (Analiza modificărilor percepute de clinician pe bază de interviu-Plus), o apreciere globală, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (Progressive Deterioration Scale (Scala deteriorării progresive), o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității

pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10% ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

Măsurarea răspunsului	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrăutățirea CIBIC-Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară ariile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
----------------------------------	-----------------------	------------------	------------------------	-------------------

Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹			Nu e cazul
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
Populația ITT – LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54 ¹			Nu e cazul
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward – Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienți cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială medie ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹			2,09 ¹
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹			0,015 ¹
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	

Populația ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie ± DS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Modificarea medie la 24 săptămâni ± DS,	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivastigmină la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer și în tratamentul demenței la pacienți cu boala Parkinson idiopatică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ 36% ± 13%. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute și scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30%.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40%. Ea traversează rapid bariera hemato-encefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (< 10%).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică la administrarea medicamentelor metabolizate de către următoarele izoenzime ale citocromilor: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP2B6. Pe baza datelor obținute din studiile la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Eliminare

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metabolizării este principala cale de eliminare. După administrarea de ¹⁴C-rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (> 90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

O analiză populațională farmacocinetică a evidențiat faptul că utilizarea nicotinei crește clearance-ul oral al rivastigminei cu 23% la pacienții cu boala Alzheimer (n=75 fumători și 549 nefumători), în urma administrării rivastigminei sub formă de capsule orale, în doze de până la 12 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Insuficiență hepatică

C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ. De asemenea, principalul metabolit NAP226-90 nu a evidențiat un potențial genotoxic.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metabolii săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metabolii săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placentă și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. În studiile cu administrare orală la șobolani masculi și femele, nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere nici la genitori, nici la puii acestora.

Într-un studiu la iepure, a fost identificată posibilitatea apariției unei iritații ușoare la nivelul ochilor/mucoaselor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Nimvastid 1,5 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Gelatină

Nimvastid 3 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Gelatină

Nimvastid 4,5 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Gelatină

Nimvastid 6 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere (PVC-PVDC/Al) a 14 (doar pentru 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 sau 112 capsule.
Flacon din PEÎD: cutie cu 200 sau 250 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nimvastid 1,5 mg capsule

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

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

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

Nimvastid 3 mg capsule

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

Nimvastid 4,5 mg capsule

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

Nimvastid 6 mg capsule

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 Mai 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe situl web-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile
Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile
Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile
Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 1,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține 5,25 μg sorbitol (E420).

Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține 10,5 μg sorbitol (E420).

Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 4,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține 15,75 μg sorbitol (E420).

Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 6 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține 21 μg sorbitol (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

Comprimate rotunde, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.
Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson.

Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Doze

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară.

Comprimatul orodispersabil de Nimvastid trebuie introdus în cavitatea bucală, unde se va dispersa rapid în salivă, astfel încât poate fi înghițit cu ușurință. Îndepărtarea comprimatului orodispersabil intact din cavitatea bucală este dificilă. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, trebuie administrat imediat după extragerea din blister.

Comprimatele orodispersabile de rivastigmină sunt bioechivalente cu capsulele de rivastigmină, prezentând viteză și capacitate de absorbție similare. Acestea prezintă același dozaj și aceeași frecvență de administrare cu ale capsulelor de rivastigmină. Comprimatele orodispersabile de rivastigmină pot fi utilizate ca alternativă la capsulele de rivastigmină.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficace este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse în funcție de doză. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Nimvastid comprimate orodispersabile poate fi utilizat la această categorie de pacienți cu condiția unei monitorizări atente (vezi punctul 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nimvastid nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, rivastigmină, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții adverse la locul de aplicare care sugerează dermatita de contact alergică la aplicarea plasturelui cu rivastigmină (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de trei zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Pot apărea reacții adverse cutanate la locul de aplicare a plasturelui cu rivastigmină, care sunt, de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate. Aceste reacții nu sunt un indiciu al sensibilizării. Cu toate acestea, utilizarea plasturelui cu rivastigmină poate conduce la apariția dermatitei de contact alergice.

Trebuie suspectată dermatita de contact alergică dacă reacțiile apărute la locul de aplicare depășesc dimensiunea plasturelui, dacă există dovezi ale unei reacții locale mai intense (de exemplu eritem extins, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plasurele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină cu administrare orală numai după efectuarea testelor la alergii cu rezultate negative și sub atență supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasure să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat dermatită alergică (diseminată) la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

Stabilirea dozei: Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să

răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

La pacienții cărora li s-au administrat anumite medicamente inhibitoare de colinesterază, inclusiv rivastigmină, poate apărea prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă. Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente personale sau heredo-colaterale de prelungire a intervalului QTc sau cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii, predispoziție la hipokaliemie sau hipomagneziemie sau utilizarea concomitentă împreună cu medicamente cunoscute a induce prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor. De asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și, de aceea, nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7% cu rivastigmină comparativ cu 0% cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Trebuie respectate cu strictețe recomandările privind ajustarea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Nimvastid poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară

monitorizarea atentă a acestora.

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

Nimvastid conține sorbitol (E420)

Trebuie luat în considerare efectul aditiv al produselor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele de uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente de uz oral administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxanților de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice și reacțiile adverse suplimentare, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice (de exemplu, oxibutinină, tolterodină).

Au fost raportate reacții adverse suplimentare care au dus la apariția bradicardiei (care poate duce la sincopă) la administrarea concomitentă a diferitelor beta-blocante (inclusiv atenolol) și a rivastigminei. Se anticipează că beta-blocantele cardiovasculare vor fi asociate cu cel mai ridicat risc; totuși, au fost primite și raportări de la pacienții care utilizează alte beta-blocante. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție când rivastigmina este combinată cu beta-blocante și alte medicamente pentru tratarea bradicardiei (de exemplu, medicamente antiaritmice de clasa III, antagoniști ai canalelor de calciu, glicozide digitale, pilocarpină).

Deoarece bradicardia constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, combinația de rivastigmină și medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor, cum sunt antipsihoticele, și anume unele fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină), benzamide (sulpiridă, sultopridă, amisulpidă, tiapridă, veralipridă), pimozidă, haloperidol, droperidol, cisapridă, citalopram, difemanil, eritromicină IV, halofantrin, mizolastin, metadonă, pentamidină și moxifloxacină, trebuie observată cu precauție și, de asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (EKG).

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardiacă după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metaboliții acesteia au traversat placenta. Nu se cunoaște dacă acest lucru are loc și la om. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație.

Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere la șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele rivastigminei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38%) și vărsături (23%), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 și tabelul 2 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate de la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu rivastigmină.

Tabelul 1

Infecții și infestări Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Anorexie Scăderea apetitului alimentar Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Coșmaruri Agitație Confuzie Anxietate Insomnie Depresie Halucinații Agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare	Amețeală Cefalee Somnolență Tremor Sincopă Convulsii Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson)

Tulburări cardiace Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Angină pectorală Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie) Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Ulcer gastric și duodenal Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcției hepatice Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Erupție cutanată tranzitorie Prurit, dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Oboseală și astenie Stare generală de rău Căderi
Investigații diagnostice Frecvente	Scădere în greutate

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate în studii clinice efectuate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină capsule.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente Frecvente	Apetit alimentar scăzut Deshidratare
Tulburări psihice Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută	Insomnie Anxietate Agitație Halucinații vizuale Depresie Agresivitate

Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Tremor Amețeală Somnolență Cefalee Boala Parkinson (agravare) Bradichinezie Dischinezie Hipochinezie Rigiditate Cogwheel Distonie
Tulburări cardiace Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Bradicardie Fibrilație atrială Bloc atrio-ventricular Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Dermatită alergică (diseminată)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Căderi Oboseală și astenie Tulburări de mers Mers caracteristic bolii Parkinson

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse pre-definite	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină la 24 ore de la administrarea supradozei.

A fost raportată toxicitate colinergică, cu simptome muscarinice care sunt observate în caz de intoxicații moderate, de exemplu, mioză, eritem, tulburări digestive, inclusiv durere abdominală, greață, vărsături și diaree, bradicardie, bronhospasm și secreții bronșice crescute, hiperhidroză, urinare și/sau defectare involuntare, lacrimație, hipotensiune arterială și hipersecreție salivară.

În cazurile mai severe, pot apărea efecte nicotinică, cum sunt slăbiciune musculară, fasciculații, crize convulsive și stop respirator, cu posibil rezultat letal.

Suplimentar, după punerea pe piață, au existat cazuri de amețeli, tremor, cefalee, somnolență, stare de confuzie, hipertensiune arterială, halucinații și stare generală de rău.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03.

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic ale demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (Analiza modificărilor percepute de clinician pe bază de interviu-Plus), o apreciere globală, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (Progressive Deterioration Scale (Scala deteriorării progresive), o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10% ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de	21***	12	25***	12

cel puțin 4 puncte				
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrăutățirea CIBIC-Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară ariile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2.88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu Placebo	<0,001 ¹		0.007 ²	
Populația ITT – LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3.54 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward – Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat

faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienți cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială medie ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO,	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie ± DS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS,	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivastigmină la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer și în tratamentul demenței la pacienți cu boala Parkinson idiopatică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatele orodispersabile de rivastigmină sunt bioechivalente cu capsulele de rivastigmină, prezentând viteză și capacitate de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de rivastigmină pot fi utilizate ca alternativă la capsulele de rivastigmină.

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea

absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ $36\% \pm 13\%$. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute și scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30%.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40%. Ea traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (< 10%).

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică la administrarea medicamentelor metabolizate de către următoarele izoenzime ale citocromilor: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP2B6. Pe baza datelor obținute din studiile la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Eliminare

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metabolizării este principala cale de eliminare. După administrarea de ^{14}C -rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (> 90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

O analiză populațională farmacocinetică a evidențiat faptul că utilizarea nicotinei crește clearance-ul oral al rivastigminei cu 23% la pacienții cu boala Alzheimer (n=75 fumători și 549 nefumători), în urma administrării rivastigminei sub formă de capsule orale, în doze de până la 12 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Insuficiență hepatică

C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ. De asemenea, principalul metabolit NAP226-90 nu a evidențiat un potențial genotoxic.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placentă și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina. În studiile cu administrare orală la șobolani masculi și femele, nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere nici la genitori, nici la puii acestora.

Într-un studiu la iepure, a fost identificată posibilitatea apariției unei iritații ușoare la nivelul ochilor/mucoaselor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Aromă de mentă (ulei de mentă, maltodextrină din porumb)
Aromă de mentă (maltodextrină, gumă arabică, sorbitol, ulei mentolat, L-mentol)
Crospovidonă
Silicat de calciu
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate (OPA-PVC/Al și PET/Al folie detașabilă): cutie cu 14x1 (doar pentru 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 sau 112x1 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile

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

Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile

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

Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile

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

Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 Mai 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe situl web-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL DE ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU BLISTERE ȘI FLACON ȘI ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 1,5 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 1,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

Blister:

14 capsule

28 capsule

30 capsule

56 capsule

60 capsule

112 capsule

Flacon:

200 capsule

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nimvastid 1,5 mg (numai pe cutie)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

(numai pe cutie)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

(numai pe cutie)

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 1,5 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU BLISTERE ȘI FLACON ȘI ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 3 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

Blister:

28 capsule

30 capsule

56 capsule

60 capsule

112 capsule

Flacon:

200 capsule

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna a copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nimvastid 3 mg (numai pe cutie)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

(numai pe cutie)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

(numai pe cutie)

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 3 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU BLISTERE ȘI FLACON ȘI ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 4,5 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 4,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Blister:

28 capsule

30 capsule

56 capsule

60 capsule

112 capsule

Flacon:

200 capsule

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg (numai pe cutie)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

(numai pe cutie)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

(numai pe cutie)

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 4,5 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU BLISTERE ȘI FLACON ȘI ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 6 mg capsule

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 6 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

Blister:

28 capsule

30 capsule

56 capsule

60 capsule

112 capsule

Flacon:

200 capsule

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nimvastid 6 mg (numai pe cutie)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

(numai pe cutie)

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

(numai pe cutie)

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 6 mg capsule

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 1,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și sorbitol (E420).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

14 x 1 comprimat orodispersabil.

28 x 1 comprimat orodispersabil.

30 x 1 comprimat orodispersabil.

56 x 1 comprimat orodispersabil.

60 x 1 comprimat orodispersabil.

112 x 1 comprimat orodispersabil.

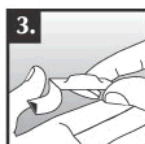
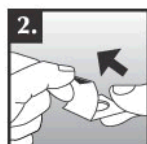
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimatele se pot rupe.

1. Blisterul se ține de margini și se separă o secțiune din corpul blisterului, prin îndoirea ușoară de-a lungul perforațiilor din jurul acesteia.
2. Trageți de capătul marcat al foliei, care se va desprinde complet.
3. Comprimatul se lasă să cadă în palmă.
4. Imediat după extragerea din ambalaj, puneți comprimatul pe limbă.



Dizolvați comprimatul în gură și înghițiți-l cu sau fără apă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/026

28 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/027

30 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/028

56 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/029

60 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/030

112 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/031

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nimvastid 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Rupeți.
2. Trageți.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și sorbitol (E420).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

28 x 1 comprimat orodispersabil
30 x 1 comprimat orodispersabil
56 x 1 comprimat orodispersabil
60 x 1 comprimat orodispersabil
112 x 1 comprimat orodispersabil

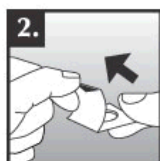
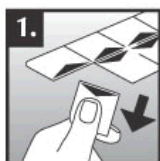
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimatele se pot rupe.

1. Blisterul se ține de margini și se separă o secțiune din corpul blisterului, prin îndoirea ușoară de-a lungul perforațiilor din jurul acesteia.
2. Trageți de capătul marcat al foliei, care se va desprinde complet.
3. Comprimatul se lasă să cadă în palmă.
4. Imediat după extragerea din ambalaj, puneți comprimatul pe limbă.



Dizolvați comprimatul în gură și înghițiți-l cu sau fără apă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se înghiți întregi, fără a le sfărâma sau deschide.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

28 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/032

30 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/033

56 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/034

60 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/035

112 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/036

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nimvastid 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Rupeți.
2. Trageți.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 4,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și sorbitol (E420).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

28 x 1 comprimat orodispersabil

30 x 1 comprimat orodispersabil

56 x 1 comprimat orodispersabil

60 x 1 comprimat orodispersabil

112 x 1 comprimat orodispersabil

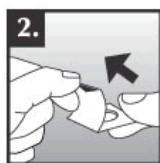
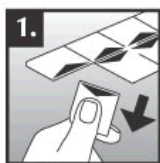
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimatele se pot rupe.

1. Blisterul se ține de margini și se separă o secțiune din corpul blisterului, prin îndoirea ușoară de-a lungul perforațiilor din jurul acesteia.
2. Trageți de capătul marcat al foliei, care se va desprinde complet.
3. Comprimatul se lasă să cadă în palmă.
4. Imediat după extragerea din ambalaj, puneți comprimatul pe limbă.



Dizolvați comprimatul în gură și înghițiți-l cu sau fără apă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

28 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/037

30 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/038

56 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/039

60 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/040

112 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/041

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nimvastid 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Rupeți.
2. Trageți.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile

rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu rivastigmină 6 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și sorbitol (E420).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

28 x 1 comprimat orodispersabil
30 x 1 comprimat orodispersabil
56 x 1 comprimat orodispersabil
60 x 1 comprimat orodispersabil
112 x 1 comprimat orodispersabil

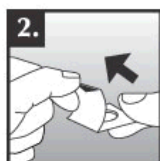
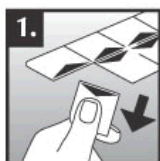
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece comprimatele se pot rupe.

1. Blisterul se ține de margini și se separă o secțiune din corpul blisterului, prin îndoirea ușoară de-a lungul perforațiilor din jurul acesteia.
2. Trageți de capătul marcat al foliei, care se va desprinde complet.
3. Comprimatul se lasă să cadă în palmă.
4. Imediat după extragerea din ambalaj, puneți comprimatul pe limbă.



Dizolvați comprimatul în gură și înghițiți-l cu sau fără apă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

28 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/042

30 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/043

56 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/044

60 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/045

112 x 1 comprimat orodispersabil: EU/1/09/525/046

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nimvastid 6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile
rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1. Rupeți.
2. Trageți.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nimvastid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nimvastid
3. Cum să luați Nimvastid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nimvastid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce este Nimvastid și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Nimvastid este rivastigmina.

Rivastigmina aparține unei clase de substanțe numite inhibitori de colinesterază. La pacienții cu demență Alzheimer sau demență cauzată de boala Parkinson, anumite celule nervoase mor la nivelul creierului, conducând la niveluri reduse ale neurotransmițătorului acetilcolină (o substanță care permite celulelor nervoase să comunice între ele). Rivastigmina acționează prin blocarea enzimelor care distrug acetilcolina: acetilcolinesterază și butirilcolinesterază. Blocând aceste enzime, Nimvastid permite nivelurilor acetilcolinei se crească la nivelul creierului, contribuind la reducerea simptomelor bolii Alzheimer și demenței asociate cu boala Parkinson.

Nimvastid este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu demență Alzheimer ușoară până la moderat severă, o boală a creierului progresivă care afectează treptat memoria, capacitatea intelectuală și comportamentul. Capsulele și comprimate orodispersabile pot fi, de asemenea, utilizate pentru tratamentul demenței la pacienții adulți cu boala Parkinson.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nimvastid

Nu luați Nimvastid

- dacă sunteți alergic la rivastigmină (substanța activă din Nimvastid), alți derivați carbamați sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.
- dacă prezentați o reacție la nivelul pielii care se extinde dincolo de dimensiunea plăsturelui, dacă prezentați o reacție adversă locală mai intensă (cum sunt vezicule, inflamare a pielii care se agravează, umflare) și dacă situația nu se ameliorează în 48 de ore de la îndepărtarea plăsturelui transdermic.

Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră și nu luați

Nimvastid.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nimvastid, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți, sau ați avut vreodată o boală de inimă cum este ritm neregulat sau lent al inimii, interval QTc prelungit, istoric familial de prelungire a intervalului QTc, torsada vârfurilor, sau valoare scăzută în sânge a potasiului sau magneziului.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, ulcer gastric activ.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, dificultăți la urinare.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, crize convulsive.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, astm bronșic sau o afecțiune respiratorie severă.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, insuficiență renală.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, insuficiență hepatică.
- dacă suferiți de tremor.
- dacă aveți o greutate corporală redusă.
- dacă suferiți de reacții gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și diaree. Este posibil să vă deshidratați (să pierdeți prea multe lichide) dacă vărsăturile sau diareea sunt prelungite.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă nu ați luat Nimvastid pentru mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nimvastid nu are utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul bolii Alzheimer.

Nimvastid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nimvastid nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente cu efecte similare cu ale Nimvastid. Nimvastid poate interfera cu medicamentele anticolinergice (medicamente utilizate pentru ameliorarea spasmelor sau a crampelor abdominale, în tratamentul bolii Parkinson sau în prevenirea răului de mișcare).

Nimvastid nu trebuie administrat în același timp cu metoclopramid (un medicament utilizat pentru a atenua sau preveni greața și vărsăturile). Administrarea concomitentă a celor două medicamente poate duce la probleme, cum sunt membre rigide și tremuraturile mâinilor.

Dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Nimvastid, spuneți medicului înainte de a vi se administra orice anestezice, deoarece Nimvastid poate amplifica efectele unor relaxante musculare în timpul anesteziei.

Se va proceda cu precauție când Nimvastid este administrat împreună cu beta-blocante (medicamente cum este atenolol, utilizat în tratarea hipertensiunii arteriale, anginei pectorale și altor boli ale inimii). Administrarea concomitentă a celor două medicamente poate duce la probleme, cum este încetinirea ritmului inimii (bradicardie), care duce la leșin sau pierderea conștienței.

Se va proceda cu precauție când Nimvastid este administrat împreună cu medicamente care vă pot afecta ritmul inimii sau sistemul electric al inimii dumneavoastră (prelungirea intervalului QT).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, trebuie să se evalueze beneficiile utilizării Nimvastid în raport cu posibilele efecte asupra copilului dumneavoastră nenăscut. Nimvastid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, dacă

nu este absolut necesar.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Nimvastid.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță. Nimvastid poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau când se crește doza. Dacă vă simțiți amețit sau somnolent, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu efectuați orice alte sarcini care necesită atenția dumneavoastră.

3. Cum să luați Nimvastid

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Nimvastid să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește treptat doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- Cea mai mare doză care trebuie luată este 6 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră va verifica regulat dacă medicamentul funcționează. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat greutatea corporală în timpul administrării acestui medicament.

Dacă nu ați luat Nimvastid pentru mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Administrarea acestui medicament

- Spuneți-i însoțitorului că luați Nimvastid.
- Pentru a beneficia de efectele medicamentului, luați-l zilnic.
- Luați Nimvastid de două ori pe zi, dimineața și seara, cu alimente.
- Înghițiți capsulele întregi, cu lichide.
- Nu deschideți și nu sfărâmați capsulele.

Dacă luați mai mult Nimvastid decât trebuie

Dacă ați luat accidental mai mult Nimvastid decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Unele persoane care au luat accidental mai mult Nimvastid au prezentat greață, vărsături, diaree, tensiune arterială mare și halucinații. De asemenea, poate să apară scăderea ritmului cardiac și leșin.

Dacă uitați să luați Nimvastid

Dacă ați uitat să luați doza de Nimvastid, așteptați și administrați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să prezentați mai frecvent reacții adverse când începeți să utilizați medicamentul sau când

creșteți doza. De regulă, reacțiile adverse vor dispărea lent pe măsură ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu medicamentul.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Amețeli
- Lipsa poftei de mâncare
- Probleme la nivelul stomacului cum sunt greață, vărsături, diaree

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Anxietate
- Transpirații
- Dureri de cap
- Arsuri în capul pieptului
- Pierdere în greutate
- Dureri de stomac
- Agitație
- Oboseală sau slăbiciune
- Stare generală de rău
- Tremor sau confuzie
- Scăderea apetitului alimentar.
- Coșmaruri

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Depresie
- Dificultăți în a dormi
- Leșin sau căderi accidentale
- Modificări ale funcției hepatice

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Dureri în piept
- Eruptii trecatoare la nivelul pielii, mâncărime
- Crize (atacuri) convulsive
- Ulcer la nivelul stomacului sau intestinului

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- Tensiune arterială mare
- Infecții ale căilor urinare
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Probleme cu ritmul inimii, cum ar fi ritm prea rapid sau prea lent
- Sângerări gastro-intestinale - sânge în scaun sau vărsături cu sânge
- Inflamația pancreasului – semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu greață sau vărsături
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Vărsături severe care pot duce la o ruptură a tubului care unește gura și stomacul (esofag)
- Dehidratare (pierderea prea multor lichide)
- Tulburări hepatice (îngălbenirea pielii, a albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă sau greață inexplicabilă, vărsături, oboseală și lipsa poftei de mâncare)
- Agresivitate, agitație
- Ritm neregulat al inimii

Pacienții cu demență și boala Parkinson

Acești pacienți prezintă mai frecvent unele reacții adverse. De asemenea, prezintă unele reacții adverse

suplimentare:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Tremor
- Leșin
- Căderi accidentale

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Anxietate
- Agitație
- Ritm lent și rapid al inimii
- Dificultate în a dormi
- Prea multă salivă și deshidratare
- Mișcări anormal de încete sau incontrolabile
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor și slăbiciune musculară

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Ritm cardiac neregulat și control redus asupra mișcărilor

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate cu plasturi transdermici cu rivastigmină și care pot apărea și la administrarea de capsule:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Febră
- Stare de confuzie severă
- Incontinență urinară (incapacitatea de a reține urina în mod adecvat)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Hiperactivitate (nivel crescut de activitate, stare de agitație)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacție alergică la locul de aplicare a plasturelui, cum sunt vezicule sau inflamația pielii
- Dacă apar astfel de simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V***. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nimvastid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi alunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nimvastid

- Substanța activă este hidrogenotartratul de rivastigmină.
Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg sau 6 mg rivastigmină
- Celelalte componente pentru Nimvastid 1,5 mg capsule sunt: celuloză microcristalină, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu în conținutul capsulei, și dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și gelatină în învelișul capsulei.
- Celelalte componente pentru Nimvastid 3 mg, 4,5 mg și 6 mg capsule sunt: celuloză microcristalină, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu în conținutul capsulei, și dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172) și gelatină în învelișul capsulei.

Cum arată Nimvastid și conținutul ambalajului

Nimvastid 1,5 mg capsule, care conțin o pulbere albă până la aproape albă, prezintă un capac și corp de culoare galbenă.

Nimvastid 3 mg capsule, care conțin o pulbere albă până la aproape albă, prezintă un capac și corp de culoare portocalie.

Nimvastid 4,5 mg capsule, care conțin o pulbere albă până la aproape albă, prezintă un capac și corp de culoare brun-roșcat.

Nimvastid 6 mg capsule, care conțin o pulbere albă până la aproape albă, prezintă un capac de culoare brun-roșcat și un corp de culoare portocalie.

Blistere (PVC-PVDC/Al): cutie a 14 (numai pentru 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 sau 112 capsule.

Flacon din PEİD: sunt disponibile cutii cu 200 sau 250 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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)

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe situl web-ului Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru pacient

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile
Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile
Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile
Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile
rivastigmină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nimvastid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nimvastid
3. Cum să luați Nimvastid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nimvastid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nimvastid și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Nimvastid este rivastigmina.

Rivastigmina aparține unei clase de substanțe numite inhibitori de colinesterază. La pacienții cu demență Alzheimer sau demență cauzată de boala Parkinson, anumite celule nervoase mor la nivelul creierului, conducând la niveluri reduse ale neurotransmițătorului acetilcolină (o substanță care permite celulelor nervoase să comunice între ele). Rivastigmina acționează prin blocarea enzimelor care distrug acetilcolina: acetilcolinesterază și butirilcolinesterază. Blocând aceste enzime, Nimvastid permite nivelurilor acetilcolinei să crească la nivelul creierului, contribuind la reducerea simptomelor bolii Alzheimer și demenței asociate cu boala Parkinson.

Nimvastid este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu demență Alzheimer ușoară până la moderat severă, o boală a creierului progresivă care afectează treptat memoria, capacitatea intelectuală și comportamentul. Capsulele și comprimate orodispersabile pot fi, de asemenea, utilizate pentru tratamentul demenței la pacienții adulți cu boala Parkinson.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nimvastid

Nu luați Nimvastid

- dacă sunteți alergic la rivastigmină(substanța activă din Nimvastid), alți derivați carbamați sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.
- dacă prezentați o reacție la nivelul pielii care se extinde dincolo de dimensiunea plastelei, dacă prezentați o reacție adversă locală mai intensă (cum sunt vezicule, inflamare a pielii care se agravează, umflare) și dacă situația nu se ameliorează în 48 de ore de la îndepărtarea plastelei transdermic.

Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră și nu luați

Nimvastid.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nimvastid, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți, sau ați avut vreodată o boală de inimă cum este ritm neregulat sau lent al inimii, interval QTc prelungit, istoric familial de prelungire a intervalului QTc, torsada vârfurilor, sau valoare scăzută în sânge a potasiului sau magneziului.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, ulcer gastric activ.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, dificultăți la urinare.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, crize convulsive.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, astm bronșic sau o afecțiune respiratorie severă.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, insuficiență renală.
- dacă aveți, sau ați avut vreodată, insuficiență hepatică.
- dacă suferiți de tremor.
- dacă aveți o greutate corporală redusă.
- dacă suferiți de reacții gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și diaree. Este posibil să vă deshidratați (să pierdeți prea multe lichide) dacă vărsăturile sau diareea sunt prelungite.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă nu ați luat Nimvastid pentru mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nimvastid nu are utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul bolii Alzheimer.

Nimvastid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nimvastid nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente cu efecte similare cu ale Nimvastid. Nimvastid poate interfera cu medicamentele anticolinergice (medicamente utilizate pentru ameliorarea spasmelor sau a crampelor abdominale, în tratamentul bolii Parkinson sau în prevenirea răului de mișcare).

Nimvastid nu trebuie administrat în același timp cu metoclopramid (un medicament utilizat pentru a atenua sau preveni greața și vărsăturile). Administrarea concomitentă a celor două medicamente poate duce la probleme, cum sunt membre rigide și tremuraturile mâinilor.

Dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Nimvastid, spuneți medicului înainte de a vi se administra orice anestezice, deoarece Nimvastid poate amplifica efectele unor relaxante musculare în timpul anesteziei.

Se va proceda cu precauție când Nimvastid este administrat împreună cu beta-blocante (medicamente cum este atenolol, utilizat în tratarea hipertensiunii arteriale, anginei pectorale și altor boli ale inimii). Administrarea concomitentă a celor două medicamente poate duce la probleme, cum este încetinirea ritmului inimii (bradicardie), care duce la leșin sau pierderea conștienței.

Se va proceda cu precauție când Nimvastid este administrat împreună cu medicamente care vă pot afecta ritmul inimii sau sistemul electric al inimii dumneavoastră (prelungirea intervalului QT).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, trebuie să se evalueze beneficiile utilizării Nimvastid în raport cu posibilele efecte asupra copilului dumneavoastră nenăscut. Nimvastid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, dacă nu este absolut necesar.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Nimvastid.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță. Nimvastid poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau când se crește doza. Dacă vă simțiți amețit sau somnolent, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu efectuați orice alte sarcini care necesită atenția dumneavoastră.

Nimvastid conține sorbitol (E420)

Nimvastid 1,5 mg comprimate orodispersabile: Acest medicament conține 0,00525 mg sorbitol în fiecare comprimat orodispersabil de 1,5 mg.

Nimvastid 3 mg comprimate orodispersabile: Acest medicament conține 0,0105 mg sorbitol în fiecare comprimat orodispersabil de 3 mg.

Nimvastid 4,5 mg comprimate orodispersabile: Acest medicament conține 0,01575 mg sorbitol în fiecare comprimat orodispersabil de 4,5 mg.

Nimvastid 6 mg comprimate orodispersabile: Acest medicament conține 0,021 mg sorbitol în fiecare comprimat orodispersabil de 6 mg.

3. Cum să luați Nimvastid

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Nimvastid să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește treptat doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- Cea mai mare doză care trebuie luată este 6 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră va verifica regulat dacă medicamentul funcționează. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat greutatea corporală în timpul administrării acestui medicament.

Dacă nu ați luat Nimvastid pentru mai mult de trei zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

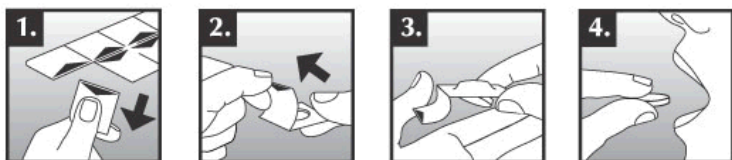
Administrarea acestui medicament

- Spuneți-i însoțitorului că luați Nimvastid.
- Pentru a beneficia de efectele medicamentului, luați-l zilnic.
- Trebuie să luați Nimvastid de două ori pe zi, cu alimente (dimineața și seara). Înainte de administrarea comprimatelor, gura trebuie să fie goală.

Comprimatele orodispersabile Nimvastid sunt fragile. Acestea nu trebuie împinse prin folia blisterului, deoarece se pot sfărâma. Nu manipulați comprimatele cu mâinile umede, deoarece se pot rupe.

Cum se extrage un comprimat din ambalaj:

1. Blisterul se ține de margini și se separă o secțiune din corpul blisterului, prin îndoire ușoară de-a lungul perforațiilor din jurul acesteia;
2. Trageți de capătul marcat al foliei, care se va desprinde complet;
3. Comprimatul se lasă să cadă în palmă;
4. Imediat după extragerea din ambalaj, puneți comprimatul pe limbă.



În câteva secunde, comprimatul începe să se dizolve în gură și poate fi apoi înghițit fără apă. Când puneți comprimatul pe limbă, gura trebuie să fie goală.

Dacă luați mai mult Nimvastid decât trebuie

Dacă ați luat accidental mai mult Nimvastid decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Unele persoane care au luat accidental mai mult Nimvastid au prezentat greață, vărsături, diaree, tensiune arterială mare și halucinații. De asemenea, poate să apară scăderea ritmului cardiac și leșin.

Dacă uitați să luați Nimvastid

Dacă ați uitat să luați doza de Nimvastid, așteptați și administrați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să prezentați mai frecvent reacții adverse când începeți să utilizați medicamentul sau când creșteți doza. De regulă, reacțiile adverse vor dispărea lent pe măsură ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu medicamentul.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Amețeli
- Lipsa poftei de mâncare
- Probleme la nivelul stomacului cum sunt greață, vărsături, diaree

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Anxietate
- Transpirații
- Dureri de cap
- Arsuri în capul pieptului
- Pierdere în greutate
- Dureri de stomac
- Agitație
- Oboseală sau slăbiciune
- Stare generală de rău
- Tremor sau confuzie
- Scăderea apetitului alimentar.
- Coșmaruri

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Depresie
- Dificultăți în a dormi
- Leșin sau căderi accidentale
- Modificări ale funcției hepatice

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Dureri în piept
- Erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime
- Crize (atacuri) convulsive
- Ulcer la nivelul stomacului sau intestinului

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- Tensiune arterială mare
- Infecții ale căilor urinare
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Probleme cu ritmul inimii, cum ar fi ritm prea rapid sau prea lent
- Sângerări gastro-intestinale - sânge în scaun sau vărsături cu sânge
- Inflamația pancreasului – semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu greață sau vărsături
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Vărsături severe care pot duce la o ruptură a tubului care unește gura și stomacul (esofag)
- Deshidratare (pierderea prea multor lichide)
- Tulburări hepatice (îngălbenirea pielii, a albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă sau greață inexplicabilă, vărsături, oboseală și lipsa poftei de mâncare)
- Agresivitate, agitație
- Ritm neregulat al inimii

Pacienții cu demență și boala Parkinson

Acești pacienți prezintă mai frecvent unele reacții adverse. De asemenea, prezintă unele reacții adverse suplimentare:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Tremor
- Leșin
- Căderi accidentale

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Anxietate
- Agitație
- Ritm lent și rapid al inimii
- Dificultate în a dormi
- Prea multă salivă și deshidratare
- Mișcări anormal de încete sau incontrolabile
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor și slăbiciune musculară

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Ritm cardiac neregulat și control redus asupra mișcărilor

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate cu plasturi transdermici cu rivastigmină și care pot apărea și la administrarea de comprimate orodispersabile:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Febră
- Stare de confuzie severă
- Incontinență urinară (incapacitatea de a reține urina în mod adecvat)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Hiperactivitate (nivel crescut de activitate, stare de agitație)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacție alergică la locul de aplicare a plasturelui, cum sunt vezicule sau inflamația pielii
- Dacă apar astfel de simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V***. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nimvastid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nimvastid

- Substanța activă este hidrogenotartratul de rivastigmină.
Fiecare comprimat orodispersabil conține hidrogenotartrat de rivastigmină echivalent cu 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg sau 6 mg rivastigmină.
- Celelalte componente sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, aromă de mentă (ulei de mentă, maltodextrină din porumb), aromă de mentă (maltodextrină, gumă arabică, sorbitol (E420), ulei mentolat, L-mentol), crospovidonă, silicat de calciu, stearat de magneziu. Vezi punctul 2 “Nimvastid conține sorbitol (E420)”.

Cum arată Nimvastid și conținutul ambalajului

Comprimate orodispersabile rotunde, de culoare albă.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate (OPA-PVC/Al și PET/Al folie detașabilă): cutie a 14 x 1 (numai pentru 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 sau 112 x 1 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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 ΕΠΕΤηλ: + 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 1 413 371

Ísland

LYFIS ehf.Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe situl web-ului Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.