

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

Proszek o barwie białej do prawie białej w żółtej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w

największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie

wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała.

Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splatanie Lęk Bezsennałość Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia)

Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często  Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsensowność Lęk Niepokój Omamy wzrokowe Depresja Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często Często Niezbyt często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Nasilenie choroby Parkinsona Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Szttywność typu „koła zębatego” Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b> Często	Bradykardia

Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana	Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbyt często	Nadciśnienie Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Często Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i dyspepsja Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Bardzo często Często Często Często	Upadek Zmęczenie i astenia Zaburzenia chodu Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

<b>Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona</b>	<b>Rywastygmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy



W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wago-toniczne inhibitorów cholinesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

### Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rywastygmina 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

#### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
---	--------------------------	---------------------	---------------------------	----------------------

<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>			2,09 <sup>1</sup>
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>			0,015 <sup>1</sup>
	<b>Pacjenci z umiarkowanym</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem</b>	

	otępieniem (MMSE 10-17)		(MMSE 18-24)	
	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
<b>Populacja ITT + RDO</b>				
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydala się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{\max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{\max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{\max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano  $10^4$  razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia PVC/PVDC/Al): 14, 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w pudełku.  
Pojemnik HDPE: 200 lub 250 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

Proszek o barwie białej do prawie białej w pomarańczowej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania

terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).



Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepienia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepienia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splatanie Lęk Bezsensowność Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko	Dławica piersiowa

Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia)
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Bardzo często	Biegunka
Często	Bóle brzucha i dyspepsja
Rzadko	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Bardzo rzadko	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Częstość nieznana	Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
Rzadko	Wysypka
Częstość nieznana	Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Zmęczenie, astenia
Często	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zmniejszone łaknienie
Często	Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsensowność
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Częstość nieznana	Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Sztywność typu „koła zębatego”

Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

<b>Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona</b>	<b>Rywastygmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

#### 4.9 Przedawkowanie

## Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów cholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

## Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z ołpieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

### Badania kliniczne u pacjentów z ołpieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie,

ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

	<b>Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)</b>			
	<b>Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania</b>		<b>Pacjenci poddani ostatniej obserwacji</b>	
<b>Kryterium oceny odpowiedzi</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 473</b>	<b>Placebo N = 472</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 379</b>	<b>Placebo N = 444</b>
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

#### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>			2,09 <sup>1</sup>



Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalana jest mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{\max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{\max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{\max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano  $10^4$  razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia PVC/PVDC/Al): 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w pudełku.  
Pojemnik HDPE: 200 lub 250 kapsułek twardych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2006

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

Proszek o barwie białej do prawie białej w brązowawoczerwonej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania

terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygmin.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splatanie Lęk Bezsensowność Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko	Dławica piersiowa



Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsenna Lęk Niepokój Omamy wzrokowe Depresja Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Nasilenie choroby Parkinsona Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Sztywność typu „koła zębatego”

Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

<b>Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona</b>	<b>Rywastygmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

#### 4.9 Przedawkowanie

## Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów cholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

## Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z ołpieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

### Badania kliniczne u pacjentów z ołpieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie,

ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

	<b>Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)</b>			
	<b>Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania</b>		<b>Pacjenci poddani ostatniej obserwacji</b>	
<b>Kryterium oceny odpowiedzi</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 473</b>	<b>Placebo N = 472</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 379</b>	<b>Placebo N = 444</b>
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

#### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>			2,09 <sup>1</sup>

Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalana jest mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{\max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{\max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{\max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano  $10^4$  razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia PVC/PVDC/Al): 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w pudełku.  
Pojemnik HDPE: 200 lub 250 kapsułek twardych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.



## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

Proszek o barwie białej do prawie białej w kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części: brązowawoczerwonej i pomarańczowej..

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania

terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splatanie Lęk Bezsensowność Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko	Dławica piersiowa

Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsensowność Lęk Niepokój Omamy wzrokowe Depresja Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Nasilenie choroby Parkinsona Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Sztywność typu „koła zębatego”

Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

<b>Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona</b>	<b>Rywastygmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

#### 4.9 Przedawkowanie

## Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wagotoniczne inhibitorów cholinoesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

## Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z ołpieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

### Badania kliniczne u pacjentów z ołpieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie,



ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

	<b>Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)</b>			
	<b>Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania</b>		<b>Pacjenci poddani ostatniej obserwacji</b>	
<b>Kryterium oceny odpowiedzi</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 473</b>	<b>Placebo N = 472</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 379</b>	<b>Placebo N = 444</b>
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

#### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinician’s Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>			2,09 <sup>1</sup>

Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalana jest mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{\max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{\max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{\max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano  $10^4$  razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia PVC/PVDC/Al): 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w pudełku.  
Pojemnik HDPE: 200 lub 250 kapsułek twardych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5,25 µg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są białe i okrągłe.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Nimvastid należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulega szybkiemu rozpadowi w ślinie, a potem można ją łatwo połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra.

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak rywastygmina w postaci kapsułek. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez

pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznawiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z ośpieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z ośpieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.



W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Produkt leczniczy Nimvastid zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną.

Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholoinoesterazy.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często	Pobudzenie Splatanie

Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Lęk Bezsennaś Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko Bardzo rzadko  Częstość nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często  Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	

Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Częstość nieznana	Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Sztywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)

Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wago-toniczne inhibitorów cholinesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

### Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziesięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera,

hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

#### Badania kliniczne u pacjentów z ołepieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią ołepienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rywastygmina 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
----------------------	----------	----------	----------	----------

chorobą Parkinsona	Rywastygmina	Placebo	Rywastygmina	Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja



Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

#### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

#### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalą się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10<sup>4</sup> razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana)

Aromat mięty pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol)

Krospowidon

Wapnia krzemian

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletki w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Al/PVC i folia zdzieralna PET/Al) w pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/026

28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/027

30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/028

56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/029

60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/030

112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/031

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO**

## **OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2009

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10,5 µg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są białe i okrągłe.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Nimvastid należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulega szybkiemu rozpadowi w ślinie, a potem można ją łatwo połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra.

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak rywastygmina w postaci kapsułek. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z ośpieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z ośpieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Produkt leczniczy Nimvastid zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną.

Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często	Pobudzenie Splatanie



Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Lęk Bezsenna Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko Bardzo rzadko  Częstość nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często  Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	

Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Częstość nieznana	Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Sztywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

<b>Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona</b>	<b>Rywastygmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)

Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wago-toniczne inhibitorów cholinesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

### Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziesięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera,

hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

#### Badania kliniczne u pacjentów z ołepieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią ołepienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rywastygmina 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
----------------------	----------	----------	----------	----------

chorobą Parkinsona	Rywastygmina	Placebo	Rywastygmina	Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

#### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

#### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalą się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie C<sub>max</sub> rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości C<sub>max</sub> i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości C<sub>max</sub> i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10<sup>4</sup> razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana)

Aromat mięty pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol)

Krospowidon

Wapnia krzemian

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletki w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Al/PVC i folia zdzieralna PET/Al) w pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/032

30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/033

56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/034

60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/035

112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/036

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**



11/5/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15,75 µg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są białe i okrągłe.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Nimvastid należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulega szybkiemu rozpadowi w ślinie, a potem można ją łatwo połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra.

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak rywastygmina w postaci kapsułek. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez

pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Produkt leczniczy Nimvastid zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną.

Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często	Pobudzenie Splatanie

Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Lęk Bezsennaś Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko Bardzo rzadko  Częstość nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często  Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	

Często	Bezsensowność
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Częstość nieznana	Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Sztywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

<b>Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona</b>	<b>Rywastygmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)



Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wago-toniczne inhibitorów cholinesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

### Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziesięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera,

hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

#### Badania kliniczne u pacjentów z ołepieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią ołepienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

	<b>Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)</b>			
	<b>Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania</b>		<b>Pacjenci poddani ostatniej obserwacji</b>	
<b>Kryterium oceny odpowiedzi</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 473</b>	<b>Placebo N = 472</b>	<b>Rywastygmina 6-12 mg N = 379</b>	<b>Placebo N = 444</b>
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
----------------------	----------	----------	----------	----------

chorobą Parkinsona	Rywastygmina	Placebo	Rywastygmina	Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

#### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamyłowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

#### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalą się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10<sup>4</sup> razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana)

Aromat miętowy pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol)

Krospowidon

Wapnia krzemian

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletki w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Al/PVC i folia zdzieralna PET/Al) w pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/037

30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/038

56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/039

60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/040

112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/041

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 21 µg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki są białe i okrągłe.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.  
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona.  
Rozpoznanie należy ustalić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Nimvastid należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulega szybkiemu rozpadowi w ślinie, a potem można ją łatwo połknąć. Usunięcie z jamy ustnej nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest trudne. Ponieważ tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra.

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Ma ona takie samo dawkowanie i częstość podawania jak rywastygmina w postaci kapsułek. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

#### Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

#### Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez



pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

#### Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

#### Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż kilka dni, należy wznawiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

#### Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nimvastid u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z rozległymi skórnymi reakcjami nadwrażliwości po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z ośpieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z ośpieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki wystąpienia nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie przypadki występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub dużych dawkach rywastygminy.

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania rywastygminy w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

#### Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Nimvastid w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Produkt leczniczy Nimvastid zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcyntylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi; rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym leków.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną.

Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi lekami, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania rywastygminy w czasie ciąży. U szczurów i królików nie zaobserwowano wpływu rywastygminy na płodność ani rozwój zarodka i płodu, z wyjątkiem dawek, które były toksyczne dla matek. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo rzadko	Zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często Częstość nieznana	Brak łaknienia Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Często	Pobudzenie Splatanie

Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Lęk Bezsennaś Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Drżenie Omdlenie Drgawki Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
<b>Zaburzenia serca</b> Rzadko Bardzo rzadko  Częstość nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Bóle brzucha i dyspepsja Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Niezbyt często  Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często Często Niezbyt często	Zmęczenie, astenia Złe samopoczucie Upadek
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Zmniejszenie masy ciała

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	

Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Częstość nieznana	Agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Nasilenie choroby Parkinsona
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Sztywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i dyspepsja
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

**Tabela 3**

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)

Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą. Objawami przedawkowania były: nudności, wymioty i biegunka, nadciśnienie tętnicze lub omamy. Ze względu na znane działanie wago-toniczne inhibitorów cholinesterazy na akcję serca, mogą również wystąpić: bradykardia i (lub) omdlenia. W jednym przypadku produkt leczniczy został przyjęty w dawce 46 mg; po zastosowaniu leczenia zachowawczego objawy przedawkowania ustąpiły w ciągu 24 godzin.

### Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziesięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor cholinesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera,

hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimer'a, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

#### Badania kliniczne u pacjentów z ołepieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wielośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężką postacią ołepienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

**Tabela 4**

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rywastygmina 6-12 mg N = 379	Placebo N = 444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6



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

### Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tabela 5**

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Populacja ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 <sup>1</sup>			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

<sup>2</sup> Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elterena

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**

Otępienie związane z	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
----------------------	----------	----------	----------	----------

chorobą Parkinsona	Rywastygmina	Placebo	Rywastygmina	Placebo
	<b>Pacjenci z omamami wzrokowymi</b>		<b>Pacjenci bez omamów wzrokowych</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populacja ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rivastigmin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rywastygmina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna w stosunku do rywastygminy w postaci kapsułek, wykazując podobną szybkość i stopień wchłaniania. Rywastygminę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej można stosować jako alternatywę dla rywastygminy w postaci kapsułek.

### Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t<sub>max</sub>) o 90 min, zmniejsza wartość C<sub>max</sub> i zwiększa wartość AUC o około 30%.

### Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

#### Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%). Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

#### Wydalenie

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalenie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, wydalenie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalą się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach na zdrowych ochotnikach, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie  $C_{max}$  rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości  $C_{max}$  i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości  $C_{max}$  i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10<sup>4</sup> razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były negatywne.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana)

Aromat mięty pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol)

Krospowidon

Wapnia krzemian

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletki w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Al/PVC i folia zdzieralna PET/Al) w pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/042

30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/043

56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/044

60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/045

112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/046

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11/5/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE  
SERII**

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Krka, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Słowenia

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I ZASTOSOWANIA NAŁOŻONE NA PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Produkt leczniczy podlegający ograniczeniom z przepisu lekarza (patrz: Aneks I Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2) .

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

- **INNE WARUNKI**

*System monitorowania działań niepożądanych Pharmacovigilance system*

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić system monitorowania działań niepożądanych, jak opisano w wersji DescPhSys000001/15 (13 października 2008 r.) przedstawionej w module 1.8.1. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, system ma miejsce i działa przed i w czasie gdy produkt jest na rynku.

*PSUR*

Plan składania PSUR dla produktu Nimvastid kapsułki twarde i Nimvastid tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej powinien być dostosowany do planu składania PSUR dla produktu leczniczego referencyjnego (Exelon)

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK - ETYKIETA NA POJEMNIK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Blister:

14 kapsułek twardych

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 1,5 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK - ETYKIETA NA POJEMNIK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Blister:

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 3 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK - ETYKIETA NA POJEMNIK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Blister:

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 4,5 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA PUDEŁKO NA BLISTYRY I POJEMNIK - ETYKIETA NA POJEMNIK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Blister:

28 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

56 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

112 kapsułek twardych

Pojemnik:

200 kapsułek twardych

250 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kapsułkę należy połykać w całości, bez rozgryzania lub otwierania.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 6 mg (tylko na etykiecie na pudełku)

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

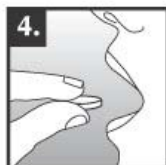
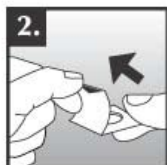
#### 5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/026  
28 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/027  
30 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/028  
56 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/029  
60 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/030  
112 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/031

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 1,5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

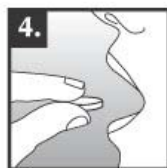
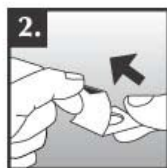
#### 5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/032  
30 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/033  
56 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/034  
60 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/035  
112 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/036

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 3 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej  
30 x 1 tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej  
56 x 1 tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej  
60 x 1 tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej  
112 x 1 tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej

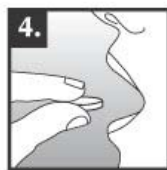
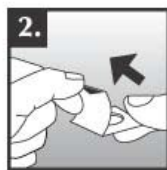
#### 5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/037  
30 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/038  
56 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/039  
60 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/040  
112 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/041

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 4,5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sorbitol (E 420).

Dodatkowe informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

30 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

56 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

60 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

112 x 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

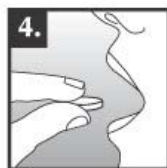
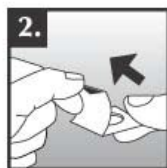
#### 5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi.

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Rozpuścić tabletkę w ustach i połknąć ją popijając wodą lub bez popicia.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/042  
30 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/043  
56 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/044  
60 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/045  
112 x 1 tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej: EU/1/09/525/046

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nimvastid 6 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Rywastygmina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

1. Oderwać
2. Zedrzeć

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde**

**Nimvastid 3 mg kapsułki twarde**

**Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde**

**Nimvastid 6 mg kapsułki twarde**

Rywastygmina

### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Nimvastid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nimvastid
3. Jak stosować lek Nimvastid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nimvastid
6. Inne informacje

## **1. CO TO JEST LEK NIMVASTID I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Substancją czynną leku Nimvastid jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinoesterazy.

Nimvastid jest stosowany w leczeniu zaburzeń pamięci u pacjentów z chorobą Alzheimera. Jest również stosowany w leczeniu otępienia u pacjentów z chorobą Parkinsona.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NIMVASTID**

### **Kiedy nie stosować leku Nimvastid**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na rywastygminę (substancję czynną leku Nimvastid), inne karbaminiany lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nimvastid wymienionych w punkcie 6. tej ulotki.
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Nimvastid.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Nimvastid**

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował nieregularny rytm pracy serca;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na kilka dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania leku Nimvastid u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Leku Nimvastid nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Nimvastid może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznych (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Nimvastid znajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Nimvastid może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka znajdzie w ciąży podczas leczenia. Należy unikać przyjmowania leku Nimvastid podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Nimvastid.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Nimvastid może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji..

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK NIMVASTID**

Lek Nimvastid należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Jak rozpoczynać leczenie**

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Nimvastid należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6,0 mg dwa razy na dobę.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na kilka dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

#### **Pacjenci stosujący ten lek**

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Nimvastid.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Nimvastid należy przyjmować dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z jedzeniem.
- Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem.
- Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nimvastid**

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Nimvastid, należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Nimvastid, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

#### **Pominięcie zastosowania leku Nimvastid**

W razie pominięcia dawki leku Nimvastid, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie zastosowania leku Nimvastid**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Nimvastid. Ważne jest, aby stosować lek Nimvastid tak długo jak to zalecił lekarz.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, lek Nimvastid może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się w następujący sposób:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Często (występują u 1 do 10 na 100 pacjentów)

Niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

Rzadko (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często**

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

#### **Często**

- Lęk
- Pocenie się
- Ból głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała

- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie

#### **Niezbyt często**

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadki
- Zmiany w pracy wątroby

#### **Rzadko**

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

#### **Bardzo rzadko**

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

#### **Częstość nieznana**

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca

#### **Pacjenci z otępieniem i chorobą Parkinsona**

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

#### **Bardzo często**

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

#### **Często**

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak

sztynność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

### **Niezbyt często**

- Nieregularne bicie serca i słaba kontrola nad ruchami

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NIMVASTID**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Nimvastid po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Nimvastid**

- Substancją czynną leku jest wodorowinian rywastygminy.  
Każda kapsułka leku Nimvastid 1,5 mg zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.  
Każda kapsułka leku Nimvastid 3 mg zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.  
Każda kapsułka leku Nimvastid 4,5 mg zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.  
Każda kapsułka leku Nimvastid 6 mg zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.
- Inne składniki leku Nimvastid 1,5 mg kapsułki to celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian we wnętrzu kapsułki i tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172) i żelatyna w otoczce kapsułki.
- Inne składniki leku Nimvastid 3 mg, 4,5 mg i 6 mg kapsułki to celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian we wnętrzu kapsułki i tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172) i żelatyna w otoczce kapsułki.

### **Jak wygląda lek Nimvastid i co zawiera opakowanie**

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch żółtych cylindrycznych części.

Nimvastid 3 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch pomarańczowych cylindrycznych części.

Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch brązowawoczerwonych cylindrycznych części.

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od białej do prawie białej, złożone są z dwóch cylindrycznych części: brązowawoczerwonej i pomarańczowej.

**Blistry (folia PVC/PVDC/Al):**

Dostępne są opakowania zawierające 14 (tylko dla dawki 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w blistrach, w pudełku.

**Pojemnik HDPE:**

Dostępne są opakowania zawierające 200 lub 250 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

#### **България**

Представителство на KRKA в България  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 361 (0) 355 8490

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

E.J. Busuttill Ltd.  
Tel: +356 21445855

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 6060

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ.: +30 (0)210 2832941

#### **Polska**

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

#### **España**

KRKA Farmaceutica, S.L.  
Tel: + 34 (0)911610381

#### **Portugal**

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

#### **France**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

#### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 402 (0)1 310 66 05

#### **Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: +353 1 293 91 80

#### **Slovenija**

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



**Ísland**

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

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano, S.r.l.  
Tel: + 39 069448827

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 371 6 733 8610

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8956 2310

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Nimvastid 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Nimvastid 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Nimvastid 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Nimvastid 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
Rywastygmina

### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Nimvastid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nimvastid
3. Jak stosować lek Nimvastid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nimvastid
6. Inne informacje

## **1. CO TO JEST LEK NIMVASTID I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Substancją czynną leku Nimvastid jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinoesterazy.

Nimvastid jest stosowany w leczeniu zaburzeń pamięci u pacjentów z chorobą Alzheimera. Jest również stosowany w leczeniu otępienia u pacjentów z chorobą Parkinsona.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NIMVASTID**

### **Kiedy nie stosować leku Nimvastid**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na rywastygminę (substancję czynną leku Nimvastid), inne karbaminiany lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nimvastid wymienionych w punkcie 6. tej ulotki.
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrzenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Nimvastid.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Nimvastid**

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował nieregularny rytm pracy serca;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na kilka dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania leku Nimvastid u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Leku Nimvastid nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Nimvastid może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznym (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Nimvastid znajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Nimvastid może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka znajdzie w ciąży podczas leczenia. Należy unikać przyjmowania leku Nimvastid podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Nimvastid.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Nimvastid może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji..

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Nimvastid**

Nimvastid zawiera sorbitol (E 420). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK NIMVASTID**

Lek Nimvastid należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Jak rozpoczynać leczenie**

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Nimvastid należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6,0 mg dwa razy na dobę.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

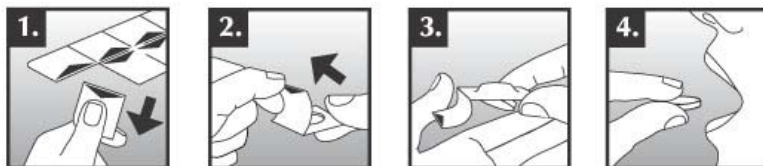
Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Nimvastid na kilka dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

#### **Pacjenci stosujący ten lek**

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Nimvastid.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Nimvastid należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Jama ustna powinna być pusta przed zażyciem tabletki.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej leku Nimvastid są delikatne. Nie należy ich naciskać przez opakowanie, ponieważ może to spowodować ich uszkodzenie. Nie należy dotykać tabletek wilgotnymi rękoma, ponieważ mogą one ulec rozpadowi. Aby wyjąć tabletkę z opakowania należy postępować następująco:

1. Przytrzymać pasek blistra przy brzegu i oddzielić jeden kawałek blistra od reszty poprzez delikatne jego oderwanie w miejscu perforacji.
2. Oderwać brzeg folii i całkowicie ją zdjąć.
3. Wyjąć tabletkę na dłoń.
4. Umieścić tabletkę na języku zaraz po wyjęciu jej z opakowania.



Tabletka ulega szybko rozpadowi w ustach, następnie można ją połknąć bez popijania wodą. Jama ustna powinna być pusta przed umieszczeniem tabletki na języku.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nimvastid**

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecona dawki leku Nimvastid, należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Nimvastid, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

#### **Pominięcie zastosowania leku Nimvastid**

W razie pominięcia dawki leku Nimvastid, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie zastosowania leku Nimvastid**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Nimvastid. Ważne jest, aby stosować lek Nimvastid tak długo jak to zalecił lekarz.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, lek Nimvastid może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się w następujący sposób:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Często (występują u 1 do 10 na 100 pacjentów)

Niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

Rzadko (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Bardzo często**

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

#### **Często**

- Lęk
- Pocenie się
- Ból głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie

#### **Niezbyt często**

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadki
- Zmiany w pracy wątroby

#### **Rzadko**

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

#### **Bardzo rzadko**

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

#### **Częstość nieznana**

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)

- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca

### **Pacjenci z otępieniem i chorobą Parkinsona**

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

#### **Bardzo często**

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

#### **Często**

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

#### **Niezbyt często**

- Nieregularne bicie serca i słaba kontrola nad ruchami

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NIMVASTID**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Nimvastid po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Nimvastid**

- Substancją czynną leku jest wodorowinian rywastygminy. Każda tabletkę ulegająca rozpadowi w jamie ustnej leku Nimvastid 1,5 mg zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Każda tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej leku Nimvastid 3 mg zawiera 3 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Każda tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej leku Nimvastid 4,5 mg zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Każda tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej Nimvastid 6 mg zawiera 6 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

- Inne składniki leku to mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, aromat miętowy (olejek z mięty pieprzowej, maltodekstryna kukurydziana), aromat miętowy pieprzowej (maltodekstryna, guma arabska, sorbitol (E 420), olejek z mięty polnej, L-mentol), krospowidon, wapnia krzemian, magnezu stearynian.

### **Jak wygląda lek Nimvastid i co zawiera opakowanie**

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są okrągłe i koloru białego.

Dostępne opakowania:

14 x 1 (tylko dla 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 112 x 1 tabletkę w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (folia OPA/Al/PVC i folia zdzieralna PET/Al) w pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

#### **България**

Представителство на KRKA в България  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 361 (0) 355 8490

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

E.J. Busuttill Ltd.  
Tel: +356 21445855

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 6060

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ.: +30 (0)210 2832941

#### **Polska**

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

#### **España**

KRKA Farmaceutica, S.L.

#### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Unipessoal Lda.

Tel: + 34 (0)911610381

**France**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: +353 1 293 91 80

**Ísland**

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

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano, S.r.l.  
Tel: + 39 069448827

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 371 6 733 8610

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 402 (0)1 310 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 Sverige AB  
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8956 2310

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.