

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde  
Nimvastid 3 mg kapsułki twarde  
Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde  
Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

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

### Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 1,5 mg rywastygminy.

### Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 3 mg rywastygminy.

### Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 4,5 mg.

### Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera wodorowinian rywastygminy co odpowiada 6 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda

### Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

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

### Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

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

### Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

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

### Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

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.

#### Dawkowanie

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 trzy 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 zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby, jednakże kapsułki Nimvastid mogą być stosowane w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Nimvastid u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

### **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 trzy 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 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 alergicznym zapaleniem skóry (rozszanym) 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 Alzheimerera 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.

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinoesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym wcześniej lub stwierdzonym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostreniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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 Alzheimerera 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). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. 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 sukcynylocholiny, 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 i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznych leków (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub torsade de pointes, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

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**

##### Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. 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.

##### Karmienie piersią

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.

##### Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

#### 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

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse reactions*) 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.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ( $< 1/10\,000$ ); częstość nieznana (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><br>Bardzo rzadko                                                                            | Zakażenia dróg moczowych                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b><br>Bardzo często<br>Często<br>Nieznana                                                     | Brak łaknienia<br>Zmniejszony apetyt<br>Odwodnienie                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b><br>Często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Niezbyt często<br>Niezbyt często<br>Bardzo rzadko<br>Nieznana | Koszmary senne<br>Pobudzenie<br>Splatanie<br>Lęk<br>Bezsenna<br>Depresja<br>Omamy<br>Agresja, niepokój ruchowy                                               |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br>Bardzo często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Niezbyt często<br>Rzadko<br>Bardzo rzadko        | Zawroty głowy<br>Bóle głowy<br>Senność<br>Drżenie<br>Omdlenie<br>Drgawki<br>Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona) |

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

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą kapsułki.

**Tabela 2**

|                                                                                                                 |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b><br>Często<br>Często                                                  | Zmniejszone łaknienie<br>Odwodnienie                                                                                    |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b><br>Często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Nieznana                      | Bezsenna<br>Lęk<br>Niepokój<br>Omamy wzrokowe<br>Depresja<br>Agresja                                                    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br>Bardzo często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Często | Drżenie<br>Zawroty głowy<br>Senność<br>Ból głowy<br>Choroba Parkinsona (nasilenie)<br>Spowolnienie ruchowe<br>Dyskineza |



|                                                                                                   |                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Często<br>Często<br>Niezbyst często<br>Nieznana                                                   | Hipokineza<br>Szttywność typu „koła zębatego”<br>Dystonia<br>Pleurothotonus (zespół Piza)               |
| <b>Zaburzenia serca</b><br>Często<br>Niezbyst często<br>Niezbyst często<br>Nieznana               | Bradykardia<br>Migotanie przedsionków<br>Blok przedsionkowo-komorowy<br>Zespół chorego węzła zatokowego |
| Zaburzenia naczyniowe<br>Często<br>Niezbyst często                                                | Nadciśnienie<br>Niedociśnienie                                                                          |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b><br>Bardzo często<br>Bardzo często<br>Często<br>Często<br>Często | Nudności<br>Wymioty<br>Biegunka<br>Ból brzucha i dyspepsja<br>Nadmierne wydzielanie śliny               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b><br>Nieznana                                           | Zapalenie wątroby                                                                                       |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b><br>Często<br>Nieznana                                 | Nadmierne pocenie<br>Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)                                              |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b><br>Bardzo często<br>Często<br>Często<br>Często | Upadek<br>Zmęczenie i astenia<br>Zaburzenia chodu<br>Chód parkinsonowski                                |

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem rywastygminy u pacjentów z ośłpieniem związany 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 ośłpieniem związany z chorobą Parkinsona</b> | <b>Rywastygmina<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Wszyscy badani pacjenci                                                                                                                                              | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożadanymi                                                                                                | 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                        |
| Szttywność mięśni                                                                                                                                                    | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Zaburzenia równowagi                                                                                                                                                 | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Szttywność mięśniowo-kostna                                                                                                                                          | 3 (0,8)                       | 0                        |

|                       |         |   |
|-----------------------|---------|---|
| Stężenie mięśni       | 1 (0,3) | 0 |
| Zaburzenia motoryczne | 1 (0,3) | 0 |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **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 po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia.

### Postępowanie

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: leki psychoanaleptyczne, inhibitory 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, uwalnianie 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 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 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**

|                                                            | <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<br/>N = 473</b>                                 | <b>Placebo<br/>N = 472</b> | <b>Rywastygmina 6-12 mg<br/>N = 379</b>      | <b>Placebo<br/>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               | 26***                                                                   | 17                         | 30***                                        | 18                         |

|                                                                                                                    |     |   |      |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|------|---|
| 10%                                                                                                                |     |   |      |   |
| 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<br>Rywastygmina | ADAS-Cog<br>Placebo | ADCS-CGIC<br>Rywastygmina | ADCS-CGIC<br>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>        |                      |
|                                                | (n=287)                  | (n=154)             | (n=289)                   | (n=158)              |
| <b>Populacja ITT - LOCF</b>                    |                          |                     |                           |                      |
| 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<br>Rywastygmina                               | ADAS-Cog<br>Placebo | ADAS-Cog<br>Rywastygmina                           | ADAS-Cog<br>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 współmienną. 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 rywastygminy 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 ( $t_{max}$ ) o 90 min, zmniejsza wartość  $C_{max}$  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 acetylocholinesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. 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.

### Eliminacja

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

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Osoby 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.

#### Zaburzenia czynności 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.

#### Zaburzenia czynności 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. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

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. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/śluzówki wywołane przez rywastygminę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki

##### *Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde*

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

##### *Nimvastid 3 mg kapsułki twarde*

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

##### *Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde*

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

##### *Nimvastid 6 mg kapsułki twarde*

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**

5 lat

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia PVC/PVDC/Aluminium): 14 (tylko dla 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 lub 112 kapsułek twardych w pudełku.

Pojemnik HDPE: 200 lub 250 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Nimvastid 1,5 mg kapsułki twarde

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

### Nimvastid 3 mg kapsułki twarde

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



Nimvastid 4,5 mg kapsułki twarde

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

Nimvastid 6 mg kapsułki twarde

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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 styczeń 2014

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

03/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.