

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės

Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės

Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės

Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Kietoji kapsulė.

Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės

Nuo baltos iki beveik baltos spalvos milteliai kapsulėje, kurios gaubtelis ir korpusas yra geltonos spalvos.

Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės

Nuo baltos iki beveik baltos spalvos milteliai kapsulėje, kurios gaubtelis ir korpusas yra oranžinės spalvos.

Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės

Nuo baltos iki beveik baltos spalvos milteliai kapsulėje, kurios gaubtelis ir korpusas yra rusvai raudonos spalvos.

Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės

Nuo baltos iki beveik baltos spalvos milteliai kapsulėje, kurios gaubtelis yra rusvai raudonos spalvos ir korpusas yra oranžinės spalvos.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.

Pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, lengvos ar vidutinio sunkumo demencijos simptominis gydymas.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą gali paskirti ir kontroliuoti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos ar su Parkinsono liga susijusios demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga diagnozuojama tik pagal nustatytus kriterijus. Pacientą gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra jį globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas.

#### Dozavimas

Rivastigminas vartojamas du kartus per parą, ryte ir vakare, valgant. Nuryjama visa kapsulė.

#### Pradinė dozė

1,5 mg du kartus per parą.

#### Dozės parinkimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,5 mg du kartus per parą. Jei ši dozė gerai toleruojama, ne greičiau kaip po dviejų gydymo savaičių ji gali būti padidinta iki 3 mg du kartus per parą. Jei mažiausiai dvi savaites dozė gerai toleruojama, ji gali būti padidinama iki 4,5 mg ir iki 6 mg du kartus per parą.

Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar sumažėjęs apetitas), kūno svorio mažėjimas ar ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas (pvz., tremoras) pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, gali susilpnėti praleidus vieną ar kelias vaistinio preparato dozes. Jei nepageidaujamos reakcijos neišnyksta, paros dozę laikinai reikia sumažinti iki ankstesniosios gerai toleruotos dozės arba galima nutraukti gydymą.

#### Palaikomoji dozė

Veiksminga vaistinio preparato dozė yra nuo 3 mg iki 6 mg du kartus per parą. Didžiausiam gydomajam poveikiui gauti turi būti skiriama palaikomoji, didžiausia geriausiai toleruojama, dozė. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra po 6 mg du kartus per parą.

Palaikomasis gydymas tęsiamas tol, kol stebimas geras gydomasis efektas. Todėl rivastigmino klinikinę naudą reikia vertinti reguliariai, ypač vartojant mažesnes kaip 3 mg vaistinio preparato dozes. Jeigu paciento demencijos simptomų dažnis tinkamai nesikeičia 3 mėnesius gydant palaikomąją dozę, gydymą reikia nutraukti. Susilpnėjus gydomajam efektui, vaistinio preparato taip pat nebevertoti.

Atsakas į gydymą rivastigminu yra individualus ir jį sunku iš anksto numatyti. Tačiau, pacientams, sergantiems Parkinsono liga su vidutinio sunkumo demencija, buvo stebimas geresnis gydymo efektas. Pacientams, sergantiems Parkinsono liga su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis efektas (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo efektas netirtas placebo kontroliuojamų tyrimų metu, trunkančių ilgiau kaip 6 mėnesius.

#### Gydymo atnaujinimas

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip tris dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą. Paskui dozė titruojama taip kaip nurodyta aukščiau.

#### Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaistinio preparato ekspozicija, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų. Pacientams su sunkiu kepenų veiklos sutrikimu tyrimų neatlikta, tačiau Nimvastid kapsulės gali būti vartojamos šios populiacijos pacientų tik atidžiai juos stebint (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### Vaikų populiacija

Nimvastid nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.

### 4.3 Kontraindikacijos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai rivastigminui, kitiems karbamato dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau buvusi į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija (žr. 4.4 skyrių).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip tris dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą, kad būtų mažesnė nepageidaujamų reakcijų (pvz., vėmimo) tikimybė.

Vartojant rivastigmino pleistrų gali pasireikšti vartojimo vietos odos reakcijų, kurios paprastai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo. Šių reakcijų pasireiškimas pats savaime nerodo organizmo įjautrinimo. Tačiau rivastigmino pleistrų vartojimas gali sukelti alerginį kontaktinį dermatitą.

Alerginį kontaktinį dermatitą reikia įtarti tais atvejais, kai vartojimo vietos reakcija išplinta už pleistro dydžio ribų, kai yra intensyvesnės vietinės reakcijos požymių (pvz., stiprėjanti eritema, edema, papulių ar pūslelių susidarymas) arba kai reakcijos simptomai reikšmingai nepagerėja per 48 valandas nuo pleistro nuėmimo. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija ir kuriems vis dar reikia skirti gydymą rivastigminu, per burną vartojamo vaistinio preparato galima skirti tik tuomet, kai patvirtinamas neigiamas alergijos testo rezultatas ir atidžiai stebint paciento būklę. Galimi atvejai, kad vartojant rivastigmino pleistrų organizmui įsijautrinus, kai kurie pacientai negalės vartoti jokių rivastigmino farmacinių formų.

Vaistiniam preparatui pateikus į rinką, gauta retų pranešimų apie rivastigmino vartojusiems pacientams (nepriklausomai nuo vaistinio preparato vartojimo būdo, t. y., vartojant per burną ar per odą) pasireiškusių alerginio dermatito (išplitusio) atvejus. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams ir jų slaugytojams reikia duoti atitinkamus nurodymus.

Dozės titravimas. Nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija ir haliucinacijos pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, ir ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas, daugiausia tremoro, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija) stebėtos greitai padidinus dozę. Jos gali susilpnėti sumažinus dozę. Kitais atvejais rivastigmino vartojimą nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaistinio preparato dozės, ypač jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaistinio preparato dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama efekto, galima skirti intraveninių skysčių infuzijų, mažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

Pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, gali sumažėti kūno svoris. Cholinesterazės inhibitorių, taip pat ir rivastigmino, vartojimas buvo susijęs su šių pacientų kūno svorio mažėjimu. Todėl gydant reikia stebėti tokių pacientų kūno svorį.

Sunkaus vėmimo, susijusio su rivastigmino vartojimu, atveju būtina atitinkamai parinkti dozę, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.8 skyrių). Tokie reiškiniai atsirado tik po dozės padidinimo arba vartojant dideles rivastigmino dozes.

Pacientams, gydomiems tam tikrais cholinesterazės inhibitoriais, įskaitant rivastigminą, gali pailgėti elektrokardiogramos QT intervalas. Rivastigminas gali sukelti bradikardiją, kuri yra polimorfinės skilvelių aritmijos (*torsade de pointe*) atsiradimo rizikos veiksnys, daugiausia rizikos grupių pacientams. Patartina atsargiai skirti pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškęs QTc pailgėjimas arba, kurių šeimoje yra buvę QTc pailgėjimo atvejų, arba kuriems yra didesnė rizika pasireikšti polimorfinei skilvelių aritmijai; pavyzdžiui, tiems, kuriems yra dekompensuotas širdies nepakankamumas, neseniai įvykęs miokardo infarktas, bradiaritmija, polinkis į hipokalemiją ar hipomagnezemiją, arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių sukelti QT intervalo pailgėjimą ir(ar) polimorfinę skilvelių aritmiją. Taip pat gali prireikti kliniškai stebėti pacientų būklę (EKG) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Atidžiai turi būti stebimi pacientai, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių).

Rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją. Atsargiai rivastigminą skirti pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė.

Cholinesterazės inhibitorius bronchine astma arba obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Cholinomimetikai gali sukelti arba paūminti šlapimo takų obstrukciją ir traukulius. Šiomis ligomis linkusius sirgti pacientus rivastigminu rekomenduojama gydyti atsargiai.

Rivastigmino poveikis gydant sunkią Alzheimerio ligos ar su Parkinsono liga susijusią demenciją, kitas demencijos rūšis ir kitokios kilmės atminties sutrikimus (pvz.: su amžiumi susilpnėjusi pažinimo funkcija), netirtas, todėl vartojimas šiems pacientams nerekomenduojamas.

Rivastigminas, kaip ir kiti cholinomimetikai, gali paūminti ar sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Taip pat buvo stebimas pacientų, sergančių su Parkinsono liga susijusia demencija, būklės pablogėjimas (įskaitant bradikineziją, diskineziją, eisenos sutrikimus) ir tremoro epizodų arba intensyvumo padaugėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais dėl šių reiškinių gydymas rivastigminu turėjo būti nutrauktas (pvz., gydymo nutraukimai dėl tremoro, gydant rivastigminu – 1,7 % ir 0 %, gydant placebo). Rekomenduojama kliniškai stebėti šias nepageidaujamus reakcijas.

#### Atskiros pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato toleravimą, turi būti kruopščiai laikomasi dozavimo rekomendacijų. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Vis dėlto Nimvastid galima skirti šiems pacientams, tačiau būtina atidžiai stebėti jų būklę.

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu. Atsargumas rekomenduojamas pasirenkant nuskausminamuosius vaistinius preparatus. Jei reikia vaistinio preparato vartojimas gali būti laikinai nutrauktas arba galimi dozės pakeitimai.

Dėl farmakodinaminių savybių ir galimo papildančio poveikio rivastigmino negalima skirti su kitomis cholinomimetinėmis medžiagomis. Rivastigminas taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų (pvz., oksibutinino, tolterodino) poveikį.

Gauta pranešimų apie pastebėtą papildantį poveikį, kuris sukėlė bradikardiją (ir dėl to galinčią

pasireikšti sinkopę), kai buvo kartu vartojama įvairių beta adrenoblokatorių (įskaitant atenololį) ir rivastigmino. Tikėtina, kad širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių beta adrenoblokatorių vartojimas yra susijęs su didesne tokio poveikio rizika, tačiau buvo gauta pranešimų ir pacientams, kurie vartojo kitokių beta adrenoblokatorių. Todėl reikia laikytis atsargumo priemonių, kai rivastigmino skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais, o taip pat su kitais bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais (pvz., III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, kalcio kanalų blokatoriais, rusmenės glikozidais, pilokarpinu).

Kadangi bradikardija yra rizikos veiksnys atsirasti polimorfinei skilvelių tachikardijai (*torsades de pointes*), skiriant rivastigmino kartu su QT intervalo pailgėjimą arba polimorfinės skilvelių tachikardijos pasireiškimą skatinančiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, antipsichotiniais vaistiniais preparatais, t. y. kai kuriais fenotiazinais (chlorpromazinu, levomepromazinu), benzamidais (sulpiridu, sultopridu, amisulpridu, tiapridu, veralipridu), pimozidu, haloperidoliu, droperidoliu, cizapridu, citalopramu, difemanilu, intraveniniu eritromicinu, halofantrinu, mizolastinu, metadonu, pentamidinu ir moksifloksacinu, turėtų būti laikomasi atsargumo priemonių ir taip pat gali prireikti kliniškai stebėti pacientų būklę (EKG).

Tiriant sveikus savanorius, rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Rivastigminas neveikia varfarino sąlygoto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant rivastigminą kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Vartojamas rivastigminas ir (arba) metabolitai praeina pro vaikingų gyvūnų patelių placenta. Tačiau nėra žinoma, ar tai vyksta žmonėms. Klinikinių duomenų apie vartojimą nėštumo metu nėra. Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

##### Vaisingumas

Rivastigmino vartojimas nesukėlė nepageidaujamų poveikių žiurkių vaisingumui ar reprodukinei funkcijai (žr. 5.3 skyrių). Rivastigmino poveikis žmonių vaisingumui nėra žinomas.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaistinio preparato dozę. Taigi, rivastigminas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai ar vidutiniškai, todėl demencija sergančių pacientų, kurie vartoja rivastigminą, gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą (38 %) ir vėmimą (23 %), dažniausiai pasireiškiantys titruojant dozę. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad moterims dažniau negu vyrams būna nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų ir jos dažniau netenka kūno svorio.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

1 lentelėje ir 2 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį, naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai retas ( $< 1/10\,000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alzheimerio demencija sergantiems ir rivastigminu gydomiems pacientams.

#### **1 lentelė**

|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b><br>Labai retas                                                                                                         | Šlapimo takų infekcija                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas                                                                   | Anoreksija<br>Sumažėjęs apetitas<br>Dehidracija                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psichikos sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Nedažnas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas                           | Košmarai<br>Ažitacija<br>Sumišimas<br>Nerimas<br>Nemiga<br>Depresija<br>Haliucinacijos<br>Agresija, neramumas                                                                                                                                             |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Retas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas                   | Galvos svaigimas<br>Galvos skausmas<br>Somnolencija<br>Tremoras<br>Alpimas<br>Traukuliai<br>Ekstrapiramidiniai požymiai (įskaitant pasunkėjusią Parkinsono ligą)<br>Pleurotononija (Pizos sindromas)                                                      |
| <b>Širdies sutrikimai</b><br>Retas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas                                                                                    | Krūtinės angina<br>Širdies aritmija (pvz., bradikardija, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas ir tachikardija)<br>Sinusinio mazgo silpnumo sindromas                                                                                         |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b><br>Labai retas                                                                                                            | Hipertenzija                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Retas<br>Labai retas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas | Pykinimas<br>Vėmimas<br>Viduriavimas<br>Pilvo skausmas ir dispepsija<br>Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos<br>Kraujavimas iš virškinimo trakto<br>Pankreatitas<br>Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.4 skyrių). |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                            |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Nedažnas<br>Dažnis nežinomas                                                               | Padidėję kepenų funkcijos rodikliai<br>Hepatitis                                  |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Retas<br>Dažnis nežinomas          | Padidėjęs prakaitavimas<br>Išbėrimas<br>Niežulys, alerginis dermatitas (išplitęs) |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas | Nuovargis ir astenija<br>Negalavimas<br>Kritimas                                  |
| <b>Tyrimai</b><br>Dažnas                                                                   | Mažėjantis kūno svoris                                                            |

2 lentelėje pateikti nepageidaujami poveikiai rivastigmino kapsulių vartojusiems pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija.

**2 lentelė**

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas                                                                                                     | Sumažėjęs apetitas<br>Dehidracija                                                                                                                                                                                               |
| <b>Psichikos sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas                                                                | Nemiga<br>Nerimas<br>Nekantrumas<br>Regos haliucinacijos<br>Depresija<br>Agresija                                                                                                                                               |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Dažnis nežinomas | Tremoras<br>Svaigulys<br>Mieguistumas<br>Galvos skausmas<br>Parkinsono liga (pablogėjusi)<br>Bradikinezija<br>Diskinezija<br>Hipokinezė<br>Dantračio tipo raumenų rigidiškumas<br>Distonija<br>Pleurototonija (Pizos sindromas) |
| <b>Širdies sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Nedažnas<br>Dažnis nežinomas                                                                                  | Bradikardija<br>Prieširdžių virpėjimas<br>Atrioventrikulinė blokada<br>Sinusinio mazgo silpnumo sindromas                                                                                                                       |
| Kraujagyslių sutrikimai<br>Dažnas<br>Nedažnas                                                                                                                    | Hipertenzija<br>Hipotenzija                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas                                                                | Pykinimas<br>Vėmimas<br>Viduriavimas<br>Pilvo skausmas ir dispepsija<br>Seilių hipersekrecija                                                                                                                                   |

|                                                                                                          |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b><br>Dažnis nežinomas                                   | Hepatitas                                                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas                                 | Padidėjęs prakaitavimas<br>Alerginis dermatitas (išplitęs)                             |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas | Kritimai<br>Nuovargis ir astenija<br>Sutrikusi eisena<br>Parkinsonizmui būdinga eisena |

3 lentelėje nurodytas skaičius ir procentas pacientų, sirgusių su Parkinsono liga susijusia demencija ir vartojusių rivastigmino, kurie dalyvavo 24 savaičių klinikiniam tyrimui ir kuriems buvo iš anksto nustatyti nepageidaujamų reiškinių, galinčių atspindėti parkinsonizmo simptomų suintensyvėjimą.

### 3 lentelė

| <b>Iš anksto nustatyti nepageidaujami poveikiai, kurie gali atspindėti parkinsonizmo simptomų suintensyvėjimą pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija</b> | <b>Rivastigminas n (%)</b> | <b>Placebas n (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Bendras tirtų pacientų skaičius                                                                                                                                                  | 362 (100)                  | 179 (100)             |
| Bendras pacientų, kuriems buvo NP, skaičius                                                                                                                                      | 99 (27,3)                  | 28 (15,6)             |
| Tremoras                                                                                                                                                                         | 37 (10,2)                  | 7 (3,9)               |
| Pargriuvimas                                                                                                                                                                     | 21 (5,8)                   | 11 (6,1)              |
| Parkinsono liga (pablogėjimas)                                                                                                                                                   | 12 (3,3)                   | 2 (1,1)               |
| Seilių hipersekrecija                                                                                                                                                            | 5 (1,4)                    | 0                     |
| Diskinezija                                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                    | 1 (0,6)               |
| Parkinsonizmas                                                                                                                                                                   | 8 (2,2)                    | 1 (0,6)               |
| Hipokinezija                                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                    | 0                     |
| Judėjimo sutrikimas                                                                                                                                                              | 1 (0,3)                    | 0                     |
| Bradikinezija                                                                                                                                                                    | 9 (2,5)                    | 3 (1,7)               |
| Distonija                                                                                                                                                                        | 3 (0,8)                    | 1 (0,6)               |
| Sutrikusi eisena                                                                                                                                                                 | 5 (1,4)                    | 0                     |
| Raumenų frigidiskumas                                                                                                                                                            | 1 (0,3)                    | 0                     |
| Pusiausvyros sutrikimas                                                                                                                                                          | 3 (0,8)                    | 2 (1,1)               |
| Raumenų sąstingis                                                                                                                                                                | 3 (0,8)                    | 0                     |
| Sustingimas                                                                                                                                                                      | 1 (0,3)                    | 0                     |
| Motorinė disfunkcija                                                                                                                                                             | 1 (0,3)                    | 0                     |

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių vaistinį preparatą, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau vartojo rivastigmino praėjus 24 valandoms po perdozavimo.

Gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo apsinuodijimo atvejais pasireiškusių cholinerginį toksiinį poveikį su muskarininiais simptomais, pavyzdžiui, miozę, paraudimą, virškinimo sutrikimą, įskaitant

pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą ir viduriavimą, bradikardiją, bronchų spazmą ir padidėjusią bronchų sekreciją, hiperhidrozę, nevalingą šlapinimąsi ir (arba) tuštinimąsi, ašarojimą, hipotenziją ir seilių hipersekreciją.

Sunkesniais atvejais gali pasireikšti nikotininiai perdozavimo simptomai, tokie kaip raumenų silpnumas, fascikuliacijos, traukuliai ir kvėpavimo sustojimas, kuris gali būti mirtinas.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, dar gauta pranešimų apie galvos svaigimo, tremoro, galvos skausmo, mieguistumo, sumišimo būsenos, hipertenzijos, haliucinacijų ir bendrojo negalavimo atvejus.

#### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama 24 valandas nevertoti rivastigmino. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių vaistinių preparatų. Kitos šalutinės reakcijos prireikus gydomos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradinė 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė - psichoanaleptikai, anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, pagerinantis cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleidamas skaidyti sveikų neuronų išskirtą acetilcholiną. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą, sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikininiais, o tai laikinai inaktyvina fermentus. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaistinio preparato dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoro per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų, kai nustatomas didžiausias jį slopinantis poveikis. Sergantiems Alzheimerio liga mažėjantis acetilcholinesterazės aktyvumas likvoro priklauso nuo vaistinio preparato dozės - iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolika Alzheimerio liga sergančių ir rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoro buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

#### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas buvo nustatytas atliekant tris nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus. Pastarieji buvo atliekami periodiškai per 6 mėnesius trukusį gydymą. Tai buvo ADAS-Cog (Kognityvinė Alzheimerio ligos įvertinimo skalės dalis, angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; pažinimo vertinimas vykdant užduotį), CIBIC-Plus (Pokalbio metu gydytojo susidarytas įspūdis apie būklės pokyčius, angl. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*; išsamus bendrasis vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir PDS (Progresuojančio būklės blogėjimo skalė, angl. *Progressive Deterioration Scale*; globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos - asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas).

Tirtų pacientų MMSE (Protinės būklės mini tyrimas, angl. *Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10–24.

Jungtiniai duomenys apie pacientus, kuriems gautas kliniškai reikšmingas atsakas, per dvejus laisvai pasirenkamų dozių tyrimus (iš trijų pagrindinių 26 savaitių daugiacentrių klinikinių pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, tyrimų) nurodyti 4 lentelėje. Pirmiausiai kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertintas, kai mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADASCog, pagerėjo CIBIC-Plus ir mažiausiai 10 % pagerėjo PDS.

Toje pačioje lentelėje papildomai pateikiamas ir vėlesnis (*post-hoc*) atsako apibūdinimas. Antrinio kliniškai reikšmingo pagerėjimo vertinimo kriterijai: ADAS-Cog pagerėjo 4 punktais, CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo. 6–12 mg vartojusiems pacientams, kuriems gautas klinikinis efektas, vidutinė paros dozė buvo 9,3 mg. Svarbu pažymėti, kad skalės, naudojamos Alzheimerio ligai vertinti, skiriasi, ir tiesioginiai rezultatai, gauti vartojant įvairius vaistinius preparatus, nelyginami.

#### 4 lentelė

| Klinikinio atsako nustatymas                                             | Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%) |                   |                                   |                   |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
|                                                                          | Ketinantys gydytis                                        |                   | Vartojo per paskutiniąją apžiūrą  |                   |
|                                                                          | Rivastigminas<br>6-12 mg<br>N=473                         | placebas<br>N=472 | rivastigminas<br>6-12 mg<br>N=379 | placebas<br>N=444 |
| ADAS-Cog: pagerėjo mažiausiai 4 punktais                                 | 21***                                                     | 12                | 25***                             | 12                |
| CIBIC-Plus: pagerėjo                                                     | 29***                                                     | 18                | 32***                             | 19                |
| PDS: pagerėjo mažiausiai 10 %                                            | 26***                                                     | 17                | 30***                             | 18                |
| Mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, o CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo | 10*                                                       | 6                 | 12**                              | 6                 |

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

#### Klinikiniai demencijos, susijusios su Parkinsono liga, tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas gydant demenciją, susijusią su Parkinsono liga, buvo įrodytas 24 savaitių daugiacentrio, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto esminio tyrimo metu ir 24 savaitių atviros pratęsimo fazės metu. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų MMSE (Protinės būklės mini tyrimas, angl. *Mini-Mental State Examination*) rodmuo buvo 10–24. Veiksmingumas buvo nustatytas naudojant dvi nepriklausomas skales, pagal kurias buvo vertinama reguliariai per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kaip parodyta 5 lentelėje žemiau: ADAS-Cog – pažinimo įvertinimas ir bendras įvertinimas ADCS-CGIC (angl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

#### 5 lentelė

| Demencija, susijusi su Parkinsono liga           | ADAS-Cog<br>Rivastigminas                 | ADAS-Cog<br>Placebas | ADCS-CGIC<br>Rivastigminas | ADCS-CGIC<br>Placebas |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>ITT + RDO populiacija</b>                     | (n = 329)                                 | (n = 161)            | (n = 329)                  | (n = 165)             |
| Pradinis lygmuo ± SN                             | 23,8 ± 10,2                               | 24,3 ± 10,5          | n/a                        | n/a                   |
| Pradinis pasikeitimas 24--ąją savaitę ± SN       | <b>2,1 ± 8,2</b>                          | -0,7 ± 7,5           | <b>3,8 ± 1,4</b>           | 4,3 ± 1,5             |
| Taikyto gydymo skirtumas p-reikšmė prieš placebo | 2.88 <sup>1</sup><br>< 0,001 <sup>1</sup> |                      | n/a<br>0,007 <sup>2</sup>  |                       |

| <b>ITT - LOCF populiacija</b>                    | (n = 287)        | (n = 154)                                 | (n = 289)        | (n = 158)                   |
|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Pradinis lygmuo ± SN                             |                  |                                           |                  |                             |
| Pradinis pasikeitimas                            | 24,0 ± 10,3      | 24,5 ± 10,6                               | n/a              | n/a                         |
| 24-ąją savaitę ± SN                              | <b>2,5 ± 8,4</b> | -0,8 ± 7,5                                | <b>3,7 ± 1,4</b> | 4,3 ± 1,5                   |
| Taikyto gydymo skirtumas p-reikšmė prieš placebą |                  | 3,54 <sup>1</sup><br>< 0,001 <sup>1</sup> |                  | n/a<br>< 0,001 <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

<sup>2</sup> Patogumui pateikti viduriniai rodmenys, kategorinė analizė atlikta naudojant van Elteren testą ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui

Nors gydymo efektas buvo įrodytas studijos, apimančios bendrą populiaciją, metu, duomenys rodo, kad geresnis gydymo efektas, susijęs su placebo, buvo stebimas pacientų, sergantiems su Parkinsono liga susijusia vidutine demencija, pogrupyje. Šiems pacientams su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis gydymo efektas (žr. 6 lentelę).

**6 lentelė**

| <b>Su Parkinsono liga susijusi demencija</b>     | <b>ADAS-Cog Rivastigminas</b>                                | <b>ADAS-Cog Placebas</b>                | <b>ADAS-Cog Rivastigminas</b>                     | <b>ADAS-Cog Placebas</b>                |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                  | <b>Pacientai su regos haliucinacijomis</b>                   |                                         | <b>Pacientai be regos haliucinacijų</b>           |                                         |
| <b>ITT + RDO populiacija</b>                     | (n = 107)                                                    | (n = 60)                                | (n = 220)                                         | (n = 101)                               |
| Pradinis lygmuo ± SN                             | 25,4 ± 9,9                                                   | 27,4 ± 10,4                             | 23,1 ± 10,4                                       | 22,5 ± 10,1                             |
| Pradinis pasikeitimas                            | <b>1,0 ± 9,2</b>                                             | -2,1 ± 8,3                              | <b>2,6 ± 7,6</b>                                  | 0,1 ± 6,9                               |
| 24-ąją savaitę ± SN                              |                                                              |                                         |                                                   |                                         |
| Taikyto gydymo skirtumas p-reikšmė prieš placebą |                                                              | 4,27 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup> |                                                   | 2,09 <sup>1</sup><br>0,015 <sup>1</sup> |
|                                                  | <b>Pacientai su vidutinio sunkumo demencija (MMSE 10-17)</b> |                                         | <b>Pacientai su lengva demencija (MMSE 18-24)</b> |                                         |
| <b>ITT + RDO populiacija</b>                     | (n = 87)                                                     | (n = 44)                                | (n = 237)                                         | (n = 115)                               |
| Pradinis lygmuo ± SN                             | 32,6 ± 10,4                                                  | 33,7 ± 10,3                             | 20,6 ± 7,9                                        | 20,7 ± 7,9                              |
| Pradinis pasikeitimas                            | <b>2,6 ± 9,4</b>                                             | -1,8 ± 7,2                              | <b>1,9 ± 7,7</b>                                  | -0,2 ± 7,5                              |
| 24-ąją savaitę ± SN                              |                                                              |                                         |                                                   |                                         |
| Taikyto gydymo skirtumas p-reikšmė prieš placebą |                                                              | 4,73 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup> |                                                   | 2,14 <sup>1</sup><br>0,010 <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji.

Europos vaistinių preparatų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rivastigmino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Alzheimerio demencijai gydyti ir pacientų, sergančių

idiopatine Parkinsono liga, demencijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Rivastigminas absorbuojamas greitai ir visiškai. Didžiausia koncentracija kraujyje būna maždaug po 1 valandos. Dėl vaistinio preparato sąveikos su fermentu taikiniu rivastigmino biologinis prieinamumas padidėja apie 1,5 karto daugiau negu tikimasi padidinus dozę. Absoliutus biologinis prieinamumas po 3 mg vaistinio preparato dozės yra apie 36 %±13 %. Rivastigmino kapsules vartojant su maistu, absorbcija ( $t_{max}$ ) pailgėja 90 min.,  $C_{max}$  sumažėja, o AUC padidėja apie 30 %.

### Pasiskirstymas

Prie baltymų rivastigmino jungiasi apie 40 %. Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8–2,7 l/kg.

### Biotransformacija

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 valandą), daugiausia jo metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki dekarbamilinto metabolito. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (< 10 %).

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, nesitikima, kad pasireikštų farmakokinetinė sąveika su vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami toliau išvardytų citochromo izofermentų: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ar CYP2B6. Tiriant gyvūnus įrodyta, kad citochromo P450 izofermentai beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaistinio preparato dozę, rivastigmino klirensas buvo 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h.

### Eliminacija

Nepakitusio rivastigmino šlapime nebūna, metabolitų išskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas. Paskyrus  $^{14}C$ -rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistinis preparatas (> 90 %) pasišalina iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaistinio preparato dozės išsiskiria su išmatomis. Sergančiųjų Alzheimerio liga organizme rivastigmino ar jo dekarbamilinto metabolito nesikaupia.

Populiacijų farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad Alzheimerio liga sergantiems pacientams nikotino vartojimas geriamojo rivastigmino klirensą padidina 23 % ( $n = 75$  rūkantys ir 549 nerūkiantys asmenys), kai buvo vartotos iki 12 mg geriamojo rivastigmino kapsulių paros dozės.

### Ypatingos populiacijos

#### Senyvi asmenys

Nors senyvų savanorių organizme biologinis vaistinio preparato prieinamumas yra didesnis negu sveikų jaunų savanorių, tačiau tiriant 50–92 metų sergančius Alzheimerio liga pacientus, biologinio prieinamumo skirtumo nenustatyta.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, rivastigmino  $C_{max}$  buvo apie 60 % didesnis, o AUC beveik dvigubai didesnis lyginant su sveikų savanorių.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, rivastigmino  $C_{max}$  ir AUC buvo beveik dvigubai didesni negu sveikų savanorių, tačiau pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas,  $C_{max}$  ir AUC nepakito.

## 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, pelėmis ir šunimis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistinis preparatas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, vaistinio preparato saugumo ribos žmonėms nenustatytos dėl eksperimentinių gyvūnų jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama  $10^4$  kartų didesnė dozė už didžiausią klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas. Taip pat nenustatyta genotoksinio pagrindinio metabolito NAP226-90 poveikio.

Skiriant pelėms ir žiurkėms didžiausią gerai toleruojamą vaistinio preparato dozę, kancerogeniškumo nenustatyta, nors rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo mažesnė negu žmonėms. Rivastigmino ar jo metabolitų ekspozicija, normalizuota pagal kūno paviršiaus plotą, buvo beveik ekvivalentiška didžiausiai rekomenduojamai 12 mg per parą vaistinio preparato dozei žmogui, tačiau, lyginant su didžiausia vaistinio preparato doze žmonėms, gyvūnams skiriama dozė buvo 6 kartus didesnė.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į motinos pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, rivastigmino teratogeniškumo nenustatyta. Su žiurkių patiniais ir patelėmis atlikti tyrimai, rivastigmino skiriant per burną, neparodė nepageidaujamo poveikio nei tėvų kartos, nei tėvų palikuonių vaisingumui ar reprodukcinei funkcijai.

Su triušiais atliktame tyrime, vartojant rivastigmino, buvo nustatytas lengvas akių ar gleivinių sudirginimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis  
Magnio stearatas

#### Kapsulės apvalkalas

##### *Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės*

Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Želatina

##### *Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės*

Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Želatina

##### *Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės*

Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Želatina

##### *Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės*

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Želatina

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PVDC/Al folijos lizdinė plokštelė. Dėžutėje yra 14 (tik Nimvastid 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 arba 112 kietųjų kapsulių.

DTPE talpyklė. Dėžutėje yra 200 arba 250 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės

14 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/001

28 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/002

30 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/003

56 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/004

60 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/005

112 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/006

200 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/047

250 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/007

### Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės

28 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/008

30 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/009

56 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/010

60 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/011

112 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/012

200 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/048

250 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/013

### Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės

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

Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. gegužės mėn. 11 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio mėn. 16 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 5,25 µg sorbitolio (E420).

Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 10,5 µg sorbitolio (E420).

Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 15,75 µg sorbitolio (E420).

Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 21 µg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Burnoje disperguojamoji tabletė.

Balta apvali tabletė.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Lengvos ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencijos simptominis gydymas.

Pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, lengvos ar vidutinio sunkumo demencijos simptominis gydymas.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali paskirti ir kontroliuoti tik gydytojas, turintis Alzheimerio demencijos ar su Parkinsono liga susijusios demencijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Liga diagnozuojama tik pagal nustatytus kriterijus. Pacientą gydyti rivastigminu galima pradėti tik tada, kai yra jį globojantis žmogus, galintis kontroliuoti, kad vaistinis preparatas būtų reguliariai vartojamas.

### Dozavimas

Rivastigminas vartojamas du kartus per parą, ryte ir vakare, valgant.

Nimvastid burnoje disperguojamąją tabletę reikia įdėti į burną, kur ji greitai ištirpsta seilėse ir lengvai nuryjama. Išimti iš burnos nepakitusią disperguojamąją tabletę yra sunku. Kadangi burnoje disperguojama tabletė yra trapi, ją reikia suvartoti iš karto išėmus iš lizdinės plokštelės.

Nimvastid burnoje disperguojamosios tabletės ir rivastigmino kapsulės yra bioekvivalentiškos, jų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs. Dozavimas ir vartojimo dažnis yra toks pat kaip rivastigmino kapsulių. Burnoje disperguojamosios rivastigmino tabletės gali būti vartojamos kaip paprastų rivastigmino kapsulių alternatyva.

### Pradinė dozė

1,5 mg du kartus per parą.

### Dozės parinkimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,5 mg du kartus per parą. Jei ši dozė gerai toleruojama, ne greičiau kaip po dviejų gydymo savaičių ji gali būti padidinta iki 3 mg du kartus per parą. Jei mažiausiai dvi savaites dozė gerai toleruojama, ji gali būti padidinama iki 4,5 mg ir iki 6 mg du kartus per parą.

Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar sumažėjęs apetitas), kūno svorio mažėjimas ar ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas (pvz., tremoras) pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija, gali susilpnėti praleidus vieną ar kelias vaistinio preparato dozes. Jei nepageidaujamos reakcijos neišnyksta, paros dozę laikinai reikia sumažinti iki ankstesniosios gerai toleruotos dozės arba galima nutraukti gydymą.

### Palaikomoji dozė

Veiksminga vaistinio preparato dozė yra nuo 3 mg iki 6 mg du kartus per parą. Didžiausiam gydomajam poveikiui gauti turi būti skiriama palaikomoji, didžiausia geriausiai toleruojama, dozė. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra po 6 mg du kartus per parą.

Palaikomasis gydymas tęsiamas tol, kol stebimas geras gydomasis efektas. Todėl rivastigmino klinikinę naudą reikia vertinti reguliariai, ypač vartojant mažesnes kaip 3 mg vaistinio preparato dozes. Jeigu paciento demencijos simptomų dažnis tinkamai nesikeičia 3 mėnesius gydant palaikomąją dozę, gydymą reikia nutraukti. Susilpnėjus gydomajam efektui, vaistinio preparato taip pat nebevertoti.

Atsakas į gydymą rivastigminu yra individualus ir jį sunku iš anksto numatyti. Tačiau, pacientams, sergantiems Parkinsono liga su vidutinio sunkumo demencija, buvo stebimas geresnis gydymo efektas. Pacientams, sergantiems Parkinsono liga su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis efektas (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo efektas netirtas placebo kontroliuojamų tyrimų metu, trunkančių ilgiau kaip 6 mėnesius.

### Gydymo atnaujinimas

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip tris dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą. Paskui dozė titruojama taip kaip nurodyta aukščiau.

### Inkštų ir kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šių grupių pacientams padidėja vaistinio preparato ekspozicija, todėl turi būti kruopščiai laikomasi dozės didinimo rekomendacijų atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato toleravimą, kadangi pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų. Pacientams su sunkiu kepenų veiklos sutrikimu tyrimų neatlikta, tačiau Nimvastid burnoje disperguojamosios tabletės gali būti vartojamos šios populiacijos pacientų tik atidžiai juos stebint (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### Vaikų populiacija

Nimvastid nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai rivastigminui, kitiems karbamato dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau buvusi į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas, didėjant dozei, paprastai didėja. Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip tris dienas, jį reikia atnaujinti skiriant po 1,5 mg du kartus per parą, kad būtų mažesnė nepageidaujamų reakcijų (pvz., vėmimo) tikimybė.

Vartojant rivastigmino pleistrų gali pasireikšti vartojimo vietos odos reakcijų, kurios paprastai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo. Šių reakcijų pasireiškimas pats savaime nerodo organizmo įjautrinimo. Tačiau rivastigmino pleistrų vartojimas gali sukelti alerginį kontaktinį dermatitą.

Alerginį kontaktinį dermatitą reikia įtarti tais atvejais, kai vartojimo vietos reakcija išplinta už pleistro dydžio ribų, kai yra intensyvesnės vietinės reakcijos požymių (pvz., stiprėjanti eritema, edema, papulių ar pūslelių susidarymas) arba kai reakcijos simptomai reikšmingai nepagerėja per 48 valandas nuo pleistro nuėmimo. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia į alerginį kontaktinį dermatitą panaši rivastigmino pleistro vartojimo vietos reakcija ir kuriems vis dar reikia skirti gydymą rivastigminu, per burną vartojamo vaistinio preparato galima skirti tik tuomet, kai patvirtinamas neigiamas alergijos testo rezultatas ir atidžiai stebint paciento būklę. Galimi atvejai, kad vartojant rivastigmino pleistrų organizmui įsijautrinus, kai kurie pacientai negalės vartoti jokių rivastigmino farmacinių formų.

Vaistiniam preparatui pateikus į rinką, gauta retų pranešimų apie rivastigmino vartojusiems pacientams (nepriklausomai nuo vaistinio preparato vartojimo būdo, t. y., vartojant per burną ar per odą) pasireiškusius alerginio dermatito (išplitusio) atvejus. Visais šiais atvejais gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams ir jų slaugytojams reikia duoti atitinkamus nurodymus.

Dozės titravimas. Nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija ir haliucinacijos pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija, ir ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimas, daugiausia tremoro, pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija) stebėtos greitai padidinus dozę. Jos gali susilpnėti sumažinus dozę. Kitais atvejais rivastigmino vartojimą nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) priklauso nuo vaistinio preparato dozės, ypač jų gali pasireikšti pradėjus gydyti ir (ar) didinant vaistinio preparato dozę (žr. 4.8 skyrių). Šios nepageidaujamos reakcijos dažnesnės moterims. Pacientams, kuriems dėl ilgalaikio vėmimo ar viduriavimo pasireiškia dehidracijos požymių ar simptomų bei tinkamai gydant negaunama

efekto, galima skirti intraveninių skysčių infuzijų, mažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti jo vartojimą. Dehidracija gali sukelti sunkių pasekmių.

Pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, gali sumažėti kūno svoris. Cholinesterazės inhibitorių, taip pat ir rivastigmino, vartojimas buvo susijęs su šių pacientų kūno svorio mažėjimu. Todėl gydant reikia stebėti tokių pacientų kūno svorį.

Sunkaus vėmimo, susijusio su rivastigmino vartojimu, atveju būtina atitinkamai parinkti dozę, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.8 skyrių). Tokie reiškiniai atsirado tik po dozės padidinimo arba vartojant dideles rivastigmino dozes.

Pacientams, gydomiems tam tikrais cholinesterazės inhibitoriais, įskaitant rivastigminą, gali pailgėti elektrokardiogramos QT intervalas. Rivastigminas gali sukelti bradikardiją, kuri yra polimorfinės skilvelių aritmijos (*torsade de pointe*) atsiradimo rizikos veiksnys, daugiausia rizikos grupių pacientams. Patartina atsargiai skirti pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškęs QTc pailgėjimas arba, kurių šeimoje yra buvę QTc pailgėjimo atvejų, arba kuriems yra didesnė rizika pasireikšti polimorfinei skilvelių aritmijai; pavyzdžiui, tiems, kuriems yra dekompenсуotas širdies nepakankamumas, neseniai įvykęs miokardo infarktas, bradikardija, polinkis į hipokalemiją ar hipomagnezemiją, arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių sukelti QT intervalo pailgėjimą ir(ar) polimorfinę skilvelių aritmiją. Taip pat gali prireikti kliniškai stebėti pacientų būklę (EKG) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Atidžiai turi būti stebimi pacientai, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas ar laidumo sutrikimų (sinoatrialinė blokada, atrioventrikulinė blokada) (žr. 4.8 skyrių).

Rivastigminas gali skatinti skrandžio rūgšties sekreciją. Atsargiai rivastigminą skirti pacientams, kuriems yra skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė arba didelė opaligės tikimybė.

Cholinesterazės inhibitorius bronchine astma arba obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Cholinomimetikai gali sukelti arba paūminti šlapimo takų obstrukciją ir traukulius. Šiomis ligomis linkusius sirgti pacientus rivastigminu rekomenduojama gydyti atsargiai.

Rivastigmino poveikis gydant sunkią Alzheimerio ligos ar su Parkinsono liga susijusią demenciją, kitas demencijos rūšis ir kitokios kilmės atminties sutrikimus (pvz.: su amžiumi susilpnėjusi pažinimo funkcija), netirtas, todėl vartojimas šiems pacientams nerekomenduojamas.

Rivastigminas, kaip ir kiti cholinomimetikai, gali paūminti ar sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Taip pat buvo stebimas pacientų, sergančių su Parkinsono liga susijusia demencija, būklės pablogėjimas (įskaitant bradikineziją, diskineziją, eisenos sutrikimus) ir tremoro epizodų arba intensyvumo padaugėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais dėl šių reiškinų gydymas rivastigminu turėjo būti nutrauktas (pvz., gydymo nutraukimai dėl tremoro, gydant rivastigminu – 1,7 % ir 0 %, gydant placebo). Rekomenduojama kliniškai stebėti šias nepageidaujamas reakcijas.

#### Atskiros pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato toleravimą, turi būti kruopščiai laikomasi dozavimo rekomendacijų. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Vis dėlto Nimvastid galima skirti šiems pacientams, tačiau būtina atidžiai stebėti jų būklę.

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 50 kg, gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų ir jie gali dėl to dažniau nutraukti gydymą.

Nimvastid sudėtyje yra sorbitolio (E420)

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį. Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Rivastigminas, kaip cholinesterazės inhibitorius, gali sustiprinti sukcinilcholino tipo miorelaksantų poveikį anestezijos metu. Atsargumas rekomenduojamas pasirenkant nuskausminamuosius vaistinius preparatus. Jei reikia vaistinio preparato vartojimas gali būti laikinai nutrauktas arba galimi dozės pakeitimai.

Dėl farmakodinaminių savybių ir galimo papildančio poveikio rivastigmino negalima skirti su kitomis cholinomimetinėmis medžiagomis. Rivastigminas taip pat galėtų įtakoti anticholinergiškai veikiančių vaistinių preparatų (pvz., oksibutinino, tolterodino) poveikį.

Gauta pranešimų apie pastebėtą papildantį poveikį, kuris sukėlė bradikardiją (ir dėl to galinčią pasireikšti sinkopę), kai buvo kartu vartojama įvairių beta adrenoblokatorių (įskaitant atenololį) ir rivastigmino. Tikėtina, kad širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių beta adrenoblokatorių vartojimas yra susijęs su didesne tokio poveikio rizika, tačiau buvo gauta pranešimų ir pacientams, kurie vartojo kitokių beta adrenoblokatorių. Todėl reikia laikytis atsargumo priemonių, kai rivastigmino skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais, o taip pat su kitais bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais (pvz., III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, kalcio kanalų blokatoriais, rusmenės glikozidais, pilokarpinu).

Kadangi bradikardija yra rizikos veiksnys atsirasti polimorfinei skilvelių tachikardijai (*torsades de pointes*), skiriant rivastigmino kartu su QT intervalo pailgėjimą arba polimorfinės skilvelių tachikardijos pasireiškimą skatinančiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, antipsichotiniais vaistiniais preparatais, t. y. kai kuriais fenotiazinais (chlorpromazinu, levomepromazinu), benzamidais (sulpiridu, sultopridu, amisulpridu, tiapridu, veralipridu), pimozidu, haloperidoliu, droperidoliu, cizapridu, citalopramu, difemanilu, intraveniniu eritromicinu, halofantrinu, mizolastinu, metadonu, pentamidinu ir moksifloksacinu, turėtų būti laikomasi atsargumo priemonių ir taip pat gali prireikti kliniškai stebėti pacientų būklę (EKG).

Tiriant sveikus savanorius, rivastigmino sąveikos su digoksinu, varfarinu, diazepamu ar fluoksetinu nenustatyta. Rivastigminas neveikia varfarino sąlygoto pailgėjusio protrombino laiko. Nepastebėta, kad, vartojant rivastigminą kartu su digoksinu, būtų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų.

Atsižvelgiant į jo metabolizmą mažai tikėtina, kad pasireikštų metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais, nors rivastigminas gali slopinti nuo butirilcholinesterazės priklausomą kitų medžiagų metabolizmą.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Vartojamas rivastigminas ir (arba) metabolitai praeina pro vaikingų gyvūnų patelių placentą. Tačiau nėra žinoma, ar tai vyksta žmonėms. Klinikinių duomenų apie vartojimą nėštumo metu nėra. Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu stebėtas pailgėjęs gestacinis laikotarpis. Rivastigmino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Rivastigmino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Todėl moterims, vartojančioms rivastigminą, žindyti kūdikio negalima.

##### Vaisingumas

Rivastigmino vartojimas nesukėlė nepageidaujamų poveikių žiurkių vaisingumui ar reprodukcinei funkcijai (žr. 5.3 skyrių). Rivastigmino poveikis žmonių vaisingumui nėra žinomas.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl Alzheimerio ligos pamažu silpnėja gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Be to, rivastigminas gali sukelti galvos svaigimą ir somnolenciją, ypač gydymo pradžioje arba padidinus vaistinio preparato dozę. Taigi, rivastigminas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai ar vidutiniškai, todėl demencija sergančių pacientų, kurie vartoja rivastigminą, gebėjimą vairuoti arba valdyti įrenginius turi nuolat vertinti gydantis gydytojas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) yra virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą (38 %) ir vėmimą (23 %), dažniausiai pasireiškiantys titruojant dozę. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad moterims dažniau negu vyrams būna nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų ir jos dažniau netenka kūno svorio.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

1 lentelėje ir 2 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį, naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai retas ( $< 1/10\,000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alzheimerio demencija sergantiems ir rivastigminu gydomiems pacientams.

##### 1 lentelė

|                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b><br>Labai retas                                                                                       | Šlapimo takų infekcija                                                                                                                                                                               |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas                                                 | Anoreksija<br>Sumažėjęs apetitas<br>Dehidracija                                                                                                                                                      |
| <b>Psichikos sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Nedažnas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas         | Košmarai<br>Ažitacija<br>Sumišimas<br>Nerimas<br>Nemiga<br>Depresija<br>Haliucinacijos<br>Agresija, neramumas                                                                                        |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Retas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas | Galvos svaigimas<br>Galvos skausmas<br>Somnolencija<br>Tremoras<br>Alpimas<br>Traukuliai<br>Ekstrapiramidiniai požymiai (įskaitant pasunkėjusią Parkinsono ligą)<br>Pleurototonija (Pizos sindromas) |

|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Širdies sutrikimai</b><br>Retas<br>Labai retas<br><br>Dažnis nežinomas                                                                                | Krūtinės angina<br>Širdies aritmija (pvz., bradikardija, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas ir tachikardija)<br>Sinusinio mazgo silpnumo sindromas                                                                                         |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b><br>Labai retas                                                                                                            | Hipertenzija                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Retas<br>Labai retas<br>Labai retas<br>Dažnis nežinomas | Pykinimas<br>Vėmimas<br>Viduriavimas<br>Pilvo skausmas ir dispepsija<br>Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos<br>Kraujavimas iš virškinimo trakto<br>Pankreatitas<br>Kai kurie sunkaus vėmimo atvejai buvo susiję su stemplės plyšimu (žr. 4.4 skyrių). |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b><br>Nedažnas<br>Dažnis nežinomas                                                                       | Padidėję kepenų funkcijos rodikliai<br>Hepatitis                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Retas<br>Dažnis nežinomas                                                                        | Padidėjęs prakaitavimas<br>Išbėrimas<br>Niežulys, alerginis dermatitas (išplitęs)                                                                                                                                                                         |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas                                                               | Nuovargis ir astenija<br>Negalavimas<br>Kritimas                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Tyrimai</b><br>Dažnas                                                                                                                                 | Mažėjantis kūno svoris                                                                                                                                                                                                                                    |

2 lentelėje pateikti nepageidaujami poveikiai rivastigmino kapsulių vartojusiems pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija.

## 2 lentelė

|                                                                                                   |                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas                                      | Sumažėjęs apetitas<br>Dehidracija                                                 |
| <b>Psichikos sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas | Nemiga<br>Nerimas<br>Nekantrumas<br>Regos haliucinacijos<br>Depresija<br>Agresija |

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Dažnis nežinomas | Tremoras<br>Svaigulys<br>Mieguistumas<br>Galvos skausmas<br>Parkinsono liga (pablogėjusi)<br>Bradikinezija<br>Diskinezija<br>Hipokinezė<br>Dantračio tipo raumenų rigidiškumas<br>Distonija<br>Pleurotonija (Pizos sindromas) |
| <b>Širdies sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Nedažnas<br>Nedažnas<br>Dažnis nežinomas                                                                                            | Bradikardija<br>Prieširdžių virpėjimas<br>Atrioventrikulinė blokada<br>Sinusinio mazgo silpnumo sindromas                                                                                                                     |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Nedažnas                                                                                                                       | Hipertenzija<br>Hipotenzija                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b><br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas                                                                          | Pykinimas<br>Vėmimas<br>Viduriavimas<br>Pilvo skausmas ir dispepsija<br>Seilių hipersekrecija                                                                                                                                 |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b><br>Dažnis nežinomas                                                                                                     | Hepatitis                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b><br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas                                                                                                   | Padidėjęs prakaitavimas<br>Alerginis dermatitas (išplitęs)                                                                                                                                                                    |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b><br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas                                                                   | Kritimai<br>Nuovargis ir astenija<br>Sutrikusi eisena<br>Parkinsonizmui būdinga eisena                                                                                                                                        |

3 lentelėje nurodytas skaičius ir procentas pacientų, sirgusių su Parkinsono liga susijusia demencija ir vartojusių rivastigmino, kurie dalyvavo 24 savaičių klinikiniame tyrime ir kuriems buvo iš anksto nustatytų nepageidaujamų reiškinių, galinčių atspindėti parkinsonizmo simptomų suintensyvėjimą.

**3 lentelė**

| <b>Iš anksto nustatyti nepageidaujami poveikiai, kurie gali atspindėti parkinsonizmo simptomų suintensyvėjimą pacientams, sergantiems su Parkinsono liga susijusia demencija</b> | <b>Rivastigminas n (%)</b> | <b>Placebas n (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Bendras tirtų pacientų skaičius                                                                                                                                                  | 362 (100)                  | 179 (100)             |
| Bendras pacientų, kuriems buvo NP, skaičius                                                                                                                                      | 99 (27,3)                  | 28 (15,6)             |

|                                |           |          |
|--------------------------------|-----------|----------|
| Tremoras                       | 37 (10,2) | 7 (3,9)  |
| Pargriuvimas                   | 21 (5,8)  | 11 (6,1) |
| Parkinsono liga (pablogėjimas) | 12 (3,3)  | 2 (1,1)  |
| Seilių hipersekrecija          | 5 (1,4)   | 0        |
| Diskinezija                    | 5 (1,4)   | 1 (0,6)  |
| Parkinsonizmas                 | 8 (2,2)   | 1 (0,6)  |
| Hipokinezija                   | 1 (0,3)   | 0        |
| Judėjimo sutrikimas            | 1 (0,3)   | 0        |
| Bradikinezija                  | 9 (2,5)   | 3 (1,7)  |
| Distonija                      | 3 (0,8)   | 1 (0,6)  |
| Sutrikusi eiseną               | 5 (1,4)   | 0        |
| Raumenų frigidiskumas          | 1 (0,3)   | 0        |
| Pusiausvyros sutrikimas        | 3 (0,8)   | 2 (1,1)  |
| Raumenų sąstingis              | 3 (0,8)   | 0        |
| Sustingimas                    | 1 (0,3)   | 0        |
| Motorinė disfunkcija           | 1 (0,3)   | 0        |

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Didžiajai daliai pacientų, atsitiktinai perdozavusių vaistinį preparatą, kliniškai jokių simptomų nepasireiškė ir beveik visi jie toliau vartojo rivastigmino praėjus 24 valandoms po perdozavimo.

Gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo apsinuodijimo atvejais pasireiškusį cholinerginį toksinį poveikį su muskarininiais simptomais, pavyzdžiui, miozę, paraudimą, virškinimo sutrikimą, įskaitant pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą ir viduriavimą, bradikardiją, bronchų spazmą ir padidėjusią bronchų sekreciją, hiperhidrozę, nevalingą šlapinimąsi ir (arba) tuštinimąsi, ašarojimą, hipotenziją ir seilių hipersekreciją.

Sunkesniais atvejais gali pasireikšti nikotininiai perdozavimo simptomai, tokie kaip raumenų silpnumas, fascikuliacijos, traukuliai ir kvėpavimo sustojimas, kuris gali būti mirtinas.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, dar gauta pranešimų apie galvos svaigimo, tremoro, galvos skausmo, mieguistumo, sumišimo būsenos, hipertenzijos, haliucinacijų ir bendrojo negalavimo atvejus.

### Gydymas

Rivastigmino pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 val., o acetilcholinesterazės inhibicija trunka maždaug 9 valandas, todėl, jei perdozavimas kliniškai nepasireiškia, rekomenduojama 24 valandas nevartoti rivastigmino. Asmenims, kuriuos dėl perdozavimo stipriai pykina ir kurie vemia, turi būti skiriama vėmimą slopinančių vaistinių preparatų. Kitos šalutinės reakcijos prireikus gydamos simptomiškai.

Kai perdozavimas sunkus, gali būti skiriama atropino. Rekomenduojama pradinė 0,03 mg/kg intraveninio atropino sulfato dozė, kitos dozės priklauso nuo klinikinio atsako. Nerekomenduojama kaip priešnuodį vartoti skopolaminą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - psichoanaleptikai, anticholinesterazės, ATC kodas - N06DA03

Rivastigminas yra karbamato tipo acetilcholinesterazės ir butirilcholinesterazės inhibitorius, pagerinantis cholinerginio impulso perdavimą neuronais, neleidamas skaidyti sveikų neuronų išskirtą acetilcholiną. Todėl rivastigminas gali pagerinti nuo cholinerginio perdavimo priklausantį pažinimo sutrikimą, sergant demencija, susijusia su Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

Rivastigminas, susijungdamas kovalentine jungtimi, sąveikauja su fermentais taikiniai, o tai laikinai inaktyvina fermentus. Sveikiems jauniems vyrams geriamoji 3 mg vaistinio preparato dozė apie 40 % sumažina acetilcholinesterazės (AChE) aktyvumą likvoro per pirmąsias 1,5 valandas po vartojimo. Buvęs fermento aktyvumas sugrįžta į pradinę būklę apytikriai po 9 valandų, kai nustatomas didžiausias jį slopinantis poveikis. Sergantiems Alzheimerio liga mažėjantis acetilcholinesterazės aktyvumas likvoro priklauso nuo vaistinio preparato dozės - iki didžiausios tirtos po 6 mg du kartus per parą dozės. Keturiolika Alzheimerio liga sergančių ir rivastigminu gydytų pacientų butirilcholinesterazės aktyvumas likvoro buvo slopinamas panašiai kaip ir AChE.

### Klinikiniai Alzheimerio demencijos tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas buvo nustatytas atliekant tris nepriklausomus, sričiai specifiskus tyrimus. Pastarieji buvo atliekami periodiškai per 6 mėnesius trukusį gydymą. Tai buvo ADAS-Cog (Kognityvinė Alzheimerio ligos įvertinimo skalės dalis, angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; pažinimo vertinimas vykdant užduotį), CIBIC-Plus (Pokalbio metu gydytojo susidarytas įspūdis apie būklės pokyčius, angl. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*; išsamus bendrasis vertinimas, kurį atlieka gydytojas kartu su paciento globėju) ir PDS (Progresuojančio būklės blogėjimo skalė, angl. *Progressive Deterioration Scale*; globėjo pateikto paciento kasdienės veiklos - asmens higienos, maitinimosi, apsirengimo, buitinės veiklos, pvz., prekių įsigijimo, orientacijos aplinkoje bei dalyvavimo su finansais susijusioje veikloje ir kt., įvertinimas).

Tirtų pacientų MMSE (Protinės būklės mini tyrimas, angl. *Mini-Mental State Examination*, minimalus protinės būklės įvertinimas) rodmuo buvo 10–24.

Jungtiniai duomenys apie pacientus, kuriems gautas kliniškai reikšmingas atsakas, per dvejus laisvai pasirenkamų dozių tyrimus (iš trijų pagrindinių 26 savaičių daugiacentrių klinikinių pacientų, sergančiųjų nesunkia ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, tyrimų) nurodyti 4 lentelėje. Pirmiausiai kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertintas, kai mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, pagerėjo CIBIC-Plus ir mažiausiai 10 % pagerėjo PDS.

Toje pačioje lentelėje papildomai pateikiamas ir vėlesnis (*post-hoc*) atsako apibūdinimas. Antrinio kliniškai reikšmingo pagerėjimo vertinimo kriterijai: ADAS-Cog pagerėjo 4 punktais, CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo. 6–12 mg vartojusiems pacientams, kuriems gautas klinikinis efektas, vidutinė paros dozė buvo 9,3 mg. Svarbu pažymėti, kad skalės, naudojamos Alzheimerio ligai vertinti, skiriasi, ir tiesioginiai rezultatai, gauti vartojant įvairius vaistinius preparatus, nelyginami.

### 4 lentelė

| Klinikinio atsako nustatymas             | Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingas atsakas (%) |                     |                                     |                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                                          | Ketinantys gydytis                                        |                     | Vartojo per paskutiniąją apžiūrą    |                     |
|                                          | Rivastigminas<br>6-12 mg<br>n = 473                       | placebas<br>n = 472 | rivastigminas<br>6-12 mg<br>n = 379 | placebas<br>n = 444 |
| ADAS-Cog: pagerėjo mažiausiai 4 punktais | 21***                                                     | 12                  | 25***                               | 12                  |
| CIBIC-Plus: pagerėjo                     | 29***                                                     | 18                  | 32***                               | 19                  |
| PDS: pagerėjo mažiausiai 10 %            | 26***                                                     | 17                  | 30***                               | 18                  |

|                                                                          |     |   |      |   |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|---|------|---|
| Mažiausiai 4 punktais pagerėjo ADAS-Cog, o CIBIC-Plus ir PDS nepablogėjo | 10* | 6 | 12** | 6 |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|---|------|---|

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

#### Klinikiniai demencijos, susijusios su Parkinsono liga, tyrimai

Rivastigmino veiksmingumas gydant demenciją, susijusią su Parkinsono liga, buvo įrodytas 24 savaitių daugiacentrio, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto esminio tyrimo metu ir 24 savaitių atviros pratęsimo fazės metu. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų MMSE (Protinės būklės mini tyrimas, angl. *Mini-Mental State Examination*) rodmuo buvo 10–24. Veiksmingumas buvo nustatytas naudojant dvi nepriklausomas skales, pagal kurias buvo vertinama reguliariai per 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kaip parodyta 5 lentelėje žemiau: ADAS-Cog – pažinimo įvertinimas ir bendras įvertinimas ADCS-CGIC (angl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

5 lentelė

| Demencija, susijusi su Parkinsono liga           | ADAS-Cog Rivastigminas                    | ADAS-Cog Placebas | ADCS-CGIC Rivastigminas     | ADCS-CGIC Placebas |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>ITT + RDO populiacija</b>                     | (n = 329)                                 | (n = 161)         | (n = 329)                   | (n = 165)          |
| Pradinis lygmuo ± SN                             | 23,8 ± 10,2                               | 24,3 ± 10,5       | n/a                         | n/a                |
| Pradinis pasikeitimas                            | <b>2,1 ± 8,2</b>                          | -0,7 ± 7,5        | <b>3,8 ± 1,4</b>            | 4,3 ± 1,5          |
| 24-ąją savaitę ± SN                              |                                           |                   |                             |                    |
| Taikyto gydymo skirtumas p-reikšmė prieš placebo | 2,88 <sup>1</sup><br>< 0,001 <sup>1</sup> |                   | n/a<br>0,007 <sup>2</sup>   |                    |
| <b>ITT - LOCF populiacija</b>                    | (n = 287)                                 | (n = 154)         | (n = 289)                   | (n = 158)          |
| Pradinis lygmuo ± SN                             |                                           |                   |                             |                    |
| Pradinis pasikeitimas                            | 24,0 ± 10,3                               | 24,5 ± 10,6       | n/a                         | n/a                |
| 24-ąją savaitę ± SN                              | <b>2,5 ± 8,4</b>                          | -0,8 ± 7,5        | <b>3,7 ± 1,4</b>            | 4,3 ± 1,5          |
| Taikyto gydymo skirtumas p-reikšmė prieš placebo | 3,54 <sup>1</sup><br>< 0,001 <sup>1</sup> |                   | n/a<br>< 0,001 <sup>2</sup> |                    |

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS-Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

<sup>2</sup> Patogumui pateikti viduriniai rodmenys, kategorinė analizė atlikta naudojant van Elteren testą ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji; LOCF – angl. *Last Observation Carried Forward*, paskutinis stebėjimas atidėtas vėlesniam laikui

Nors gydymo efektas buvo įrodytas studijos, apimančios bendrą populiaciją, metu, duomenys rodo, kad geresnis gydymo efektas, susijęs su placebo, buvo stebimas pacientų, sergantiems su Parkinsono liga susijusia vidutine demencija, pogrupyje. Šiems pacientams su regos haliucinacijomis buvo stebimas panašiai geresnis gydymo efektas (žr. 6 lentelę).

6 lentelė

| Su Parkinsono liga susijusi demencija | ADAS-Cog Rivastigminas                     | ADAS-Cog Placebas | ADAS-Cog Rivastigminas                  | ADAS-Cog Placebas |
|---------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------|
|                                       | <b>Pacientai su regos haliucinacijomis</b> |                   | <b>Pacientai be regos haliucinacijų</b> |                   |

| <b>ITT + RDO populiacija</b>                        | (n = 107)                                                    | (n = 60)    | (n = 220)                                         | (n = 101)   |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|-------------|
| Pradinis lygmuo ± SN                                | 25,4 ± 9,9                                                   | 27,4 ± 10,4 | 23,1 ± 10,4                                       | 22,5 ± 10,1 |
| Pradinis pasikeitimas<br>24-ąją savaitę ± SN        | <b>1,0 ± 9,2</b>                                             | -2,1 ± 8,3  | <b>2,6 ± 7,6</b>                                  | 0,1 ± 6,9   |
| Taikyto gydymo skirtumas<br>p-reikšmė prieš placebą | 4,27 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                      |             | 2,09 <sup>1</sup><br>0,015 <sup>1</sup>           |             |
|                                                     | <b>Pacientai su vidutinio sunkumo demencija (MMSE 10-17)</b> |             | <b>Pacientai su lengva demencija (MMSE 18-24)</b> |             |
| <b>ITT + RDO populiacija</b>                        | (n = 87)                                                     | (n = 44)    | (n = 237)                                         | (n = 115)   |
| Pradinis lygmuo ± SN                                | 32,6 ± 10,4                                                  | 33,7 ± 10,3 | 20,6 ± 7,9                                        | 20,7 ± 7,9  |
| Pradinis pasikeitimas<br>24-ąją savaitę ± SN        | <b>2,6 ± 9,4</b>                                             | -1,8 ± 7,2  | <b>1,9 ± 7,7</b>                                  | -0,2 ± 7,5  |
| Taikyto gydymo skirtumas<br>p-reikšmė prieš placebą | 4,73 <sup>1</sup><br>0,002 <sup>1</sup>                      |             | 2,14 <sup>1</sup><br>0,010 <sup>1</sup>           |             |

<sup>1</sup> ANCOVA su gydymu ir šalimi kaip faktoriais ir pradiniu ADAS--Cog lygmeniu kaip kovariantiniu. Teigiamas pokytis rodo pagerėjimą.

ITT – angl. *Intent-To-Treat*, ketinimas gydytis; RDO – angl. *Retrieved Drop Outs*, sugrąžinti iškritusieji

Europos vaistinių preparatų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rivastigmino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Alzheimerio demencijai gydyti ir pacientų, sergančių idiopatine Parkinsono liga, demencijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Rivastigmino burnoje disperguojamosios tabletės ir paprastos rivastigmino kapsulės yra bioekvivalentiškos, jų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs. Burnoje disperguojamosios rivastigmino tabletės gali būti vartojamos kaip paprastų rivastigmino kapsulių alternatyva.

### Absorbcija

Rivastigminas absorbuojamas greitai ir visiškai. Didžiausia koncentracija kraujyje būna maždaug po 1 valandos. Dėl vaistinio preparato sąveikos su fermentu taikiniu rivastigmino biologinis prieinamumas padidėja apie 1,5 karto daugiau negu tikimasi padidinus dozę. Absoliutus biologinis prieinamumas po 3 mg vaistinio preparato dozės yra apie 36 %±13 %. Rivastigmino kapsules vartojant su maistu, absorbcija (tmax) pailgėja 90 min., Cmax sumažėja, o AUC padidėja apie 30 %.

### Pasiskirstymas

Prie baltymų rivastigmino jungiasi apie 40 %. Jis gerai praeina pro hematoencefalinį barjerą ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris yra 1,8–2,7 l/kg.

### Biotransformacija

Rivastigminas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas (pusinės eliminacijos periodas yra apie 1 valandą), daugiausia jo metabolizuojama cholinesterazės katalizuojamos hidrolizės būdu iki dekarbamilinto metabolito. *In vitro* nustatyta, kad šis metabolitas labai silpnai slopina acetilcholinesterazę (< 10 %).

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, nesitikima, kad pasireikštų farmakokinetinė sąveika su vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami toliau išvardytų citochromo izofermentų: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ar CYP2B6. Tiriant gyvūnus įrodyta,

kad citochromo P450 izofermentai beveik nedalyvauja rivastigmino metabolizme. Paskyrus 0,2 mg intraveninę vaistinio preparato dozę, rivastigmino klirensas buvo 130 l/h, o po 2,7 mg intraveninės dozės sumažėjo iki 70 l/h.

#### Eliminacija

Nepakitusio rivastigmino šlapime nebūna, metabolitų išskyrimas pro inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas. Paskyrus  $^{14}\text{C}$ -rivastigmino, nustatyta, kad beveik visas vaistinis preparatas ( $> 90\%$ ) pasišalina iš organizmo pro inkstus per 24 valandas. Mažiau kaip 1 % vaistinio preparato dozės išsiskiria su išmatomis. Sergančiųjų Alzheimerio liga organizme rivastigmino ar jo dekarbamilinto metabolito nesikaupia.

Populiacijų farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad Alzheimerio liga sergantiems pacientams nikotino vartojimas geriamojo rivastigmino klirensą padidina 23 % ( $n = 75$  rūkantys ir 549 nerūkantys asmenys), kai buvo vartotos iki 12 mg geriamojo rivastigmino kapsulių paros dozės.

#### Ypatingos populiacijos

##### Senyvi asmenys

Nors senyvų savanorių organizme biologinis vaistinio preparato prieinamumas yra didesnis negu sveikų jaunų savanorių, tačiau tiriant 50–92 metų sergančius Alzheimerio liga pacientus, biologinio prieinamumo skirtumo nenustatyta.

##### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, rivastigmino  $C_{\max}$  buvo apie 60 % didesnis, o AUC beveik dvigubai didesnis lyginant su sveikų savanorių.

##### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, rivastigmino  $C_{\max}$  ir AUC buvo beveik dvigubai didesni negu sveikų savanorių, tačiau pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas,  $C_{\max}$  ir AUC nepakito.

### **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, pelėmis ir šunimis metu nustatytas tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Nenustatyta, kad vaistinis preparatas toksiškai veiktų kurį nors organą. Tiriant gyvūnus, vaistinio preparato saugumo ribos žmonėms nenustatytos dėl eksperimentinių gyvūnų jautrumo.

Atliekant standartinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nenustatyta mutageninio rivastigmino poveikio, išskyrus žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimus, kai buvo vartojama  $10^4$  kartų didesnė dozė už didžiausią klinikinę. Mikrobranduolių tyrimas *in vivo* buvo neigiamas. Taip pat nenustatyta genotoksinio pagrindinio metabolito NAP226-90 poveikio.

Skiriant pelėms ir žiurkėms didžiausią gerai toleruojamą vaistinio preparato dozę, kancerogeniškumo nenustatyta, nors rivastigmino ir jo metabolitų ekspozicija žiurkėms ir pelėms buvo mažesnė negu žmonėms. Rivastigmino ar jo metabolitų ekspozicija, normalizuota pagal kūno paviršiaus plotą, buvo beveik ekvivalentiška didžiausiai rekomenduojamai 12 mg per parą vaistinio preparato dozei žmogui, tačiau, lyginant su didžiausia vaistinio preparato doze žmonėms, gyvūnams skiriama dozė buvo 6 kartus didesnė.

Rivastigmino praeina pro gyvūnų placentą ir patenka į motinos pieną. Tiriant vaikingas žiurkių ir triušių pateles, rivastigmino teratogeniškumo nenustatyta. Su žiurkių patiniais ir patelėmis atlikti tyrimai, rivastigmino skiriant per burną, neparodė nepageidaujamo poveikio nei tėvų kartos, nei tėvų palikuonių vaisingumui ar reprodukcinei funkcijai.

Su triušiais atliktame tyrime, vartojant rivastigmino, buvo nustatytas lengvas akių ar gleivinių sudirginimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė

Mėtų kvapo medžiaga (pipirmėčių eterinis aliejus, kukurūzų maltodekstrinas)

Pipirmėčių kvapo medžiaga (maltodekstrinas, gumiarabikas, sorbitolis (E420), dirvinių mėtų eterinis aliejus, L mentolis)

Krospovidonas

Kalcio silikatas

Magnio stearatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Dėžutėje yra 14 x 1 (tik Nimvastid 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 arba 112 x 1 tabletė  
OPA/Al/PVC folijos plėvelės ir PET/Al nuplėšiamos folijos perforuotomis vienadozėmis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

14 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/026

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/027

30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/028

56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/029

60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/030

112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/032  
30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/033  
56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/034  
60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/035  
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/037  
30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/038  
56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/039  
60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/040  
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/042  
30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/043  
56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/044  
60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/045  
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/046

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. gegužės mėn. 11 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio mėn. 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.

**II PRIEDAS  
REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

#### **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

#### **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

#### **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

#### **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nebūtinai.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ KURIOJE YRA LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IR TALPYKLĖ  
(TALPYKLĖS ETIKETĖ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

Lizdinė plokštelė

14 kietųjų kapsulių

28 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

56 kietosios kapsulės

60 kietųjų kapsulių

112 kietųjų kapsulių

Talpyklė

200 kietųjų kapsulių

250 kietųjų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 1,5 mg (tik ant dėžutės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

(tik ant dėžutės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN

NN

(tik ant dēžutēs)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ KURIOJE YRA LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IR TALPYKLĖ  
(TALPYKLĖS ETIKETĖ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

Lizdinė plokštelė

28 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

56 kietosios kapsulės

60 kietųjų kapsulių

112 kietųjų kapsulių

Talpyklė

200 kietųjų kapsulių

250 kietųjų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

28 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/008

30 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/009

56 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/010

60 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/011

112 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/012

200 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/048

250 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/013

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 3 mg (tik ant dėžutės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

(tik ant dėžutės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

(tik ant dėžutės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ KURIOJE YRA LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IR TALPYKLĖ  
(TALPYKLĖS ETIKETĖ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

Lizdinė plokštelė

28 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

56 kietosios kapsulės

60 kietųjų kapsulių

112 kietųjų kapsulių

Talpyklė

200 kietųjų kapsulių

250 kietųjų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

28 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/014

30 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/015

56 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/016

60 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/017

112 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/018

200 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/049

250 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/019

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 4,5 mg (tik ant dėžutės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

(tik ant dėžutės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

(tik ant dėžutės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ KURIOJE YRA LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IR TALPYKLĖ  
(TALPYKLĖS ETIKETĖ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

Lizdinė plokštelė

28 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

56 kietosios kapsulės

60 kietųjų kapsulių

112 kietųjų kapsulių

Talpyklė

200 kietųjų kapsulių

250 kietųjų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Kapsulę nurykite visą, nekramtytą ir neatidarytą.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

28 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/020

30 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/021

56 kietosios kapsulės: EU/1/09/525/022

60 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/023

112 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/024

200 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/050

250 kietųjų kapsulių: EU/1/09/525/025

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 6 mg (tik ant dėžutės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

(tik ant dėžutės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

(tik ant dėžutės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg rivastigmino.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra sorbitolio (E420).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamoji tabletė

14 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

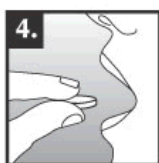
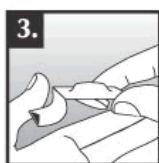
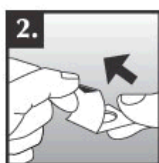
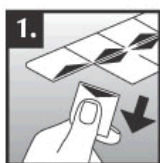
#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima imti drėgnomis rankomis, nes ji gali suirti.

1. Lizdinę plokštelę laikyti už kraštų ir atskirti vieną dalelę nuo likusios plokštelės lengvai plėšiant per aplink ją esančias perforacijas.
2. Patraukti už folijos krašto ir nuplėšti ją visiškai.
3. Išversti tabletę į delną.
4. Iš pakuotės išimtą tabletę padėti ant liežuvio kiek įmanoma greičiau.



Tabletę ištirpinti burnoje ir nuryti tabletę užgeriant vandeniu arba neužgeriant.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

14 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/026  
28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/027  
30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/028  
56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/029  
60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/030  
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/031

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 1,5 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS</b> |
|------------------------------------------------------------|

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Patraukti

2. Nuplėšti

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 3 mg rivastigmino.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra sorbitolio (E420).  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamoji tabletė

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

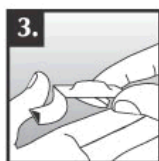
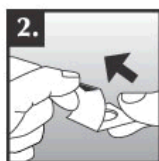
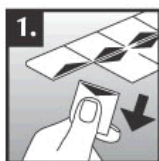
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

Tabletės negalima imti drėgnomis rankomis, nes ji gali suirti.

1. Lizdinę plokštelę laikyti už kraštų ir atskirti vieną dalelę nuo likusios plokštelės lengvai plėšiant per aplink ją esančias perforacijas.
2. Patraukti už folijos krašto ir nuplėšti ją visiškai.
3. Išversti tabletę į delną.
4. Iš pakuotės išimtą tabletę padėti ant liežuvio kiek įmanoma greičiau.



Tabletę ištirpinti burnoje ir nuryti tabletę užgeriant vandeniu arba neužgeriant.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/032  
30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/033  
56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/034  
60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/035  
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/036

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 3 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Patraukti
2. Nuplėšti

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 4,5 mg rivastigmino.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra sorbitolio (E420).  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamoji tabletė

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

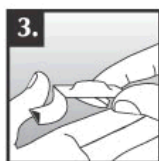
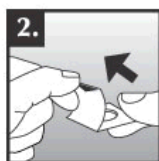
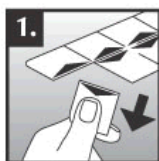
#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima imti drėgnomis rankomis, nes ji gali suirti.

1. Lizdinę plokštelę laikyti už kraštų ir atskirti vieną dalelę nuo likusios plokštelės lengvai plėšiant per aplink ją esančias perforacijas.
2. Patraukti už folijos krašto ir nuplėšti ją visiškai.
3. Išversti tabletę į delną.
4. Iš pakuotės išimtą tabletę padėti ant liežuvio kiek įmanoma greičiau.



Tabletę ištirpinti burnoje ir nuryti tabletę užgeriant vandeniu arba neužgeriant.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/037

30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/038

56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/039

60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/040

112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/041

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 4,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Patraukti
2. Nuplėšti

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 6 mg rivastigmino.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra sorbitolio (E420).  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamoji tabletė

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė

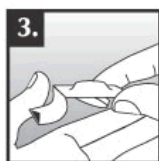
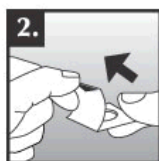
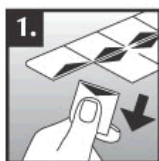
#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima imti drėgnomis rankomis, nes ji gali suirti.

1. Lizdinę plokštelę laikyti už kraštų ir atskirti vieną dalelę nuo likusios plokštelės lengvai plėšiant per aplink ją esančias perforacijas.
2. Patraukti už folijos krašto ir nuplėšti ją visiškai.
3. Išversti tabletę į delną.
4. Iš pakuotės išimtą tabletę padėti ant liežuvio kiek įmanoma greičiau.



Tabletę ištirpinti burnoje ir nuryti tabletę užgeriant vandeniu arba neužgeriant.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

28 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/042  
30 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/043  
56 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/044  
60 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/045  
112 x 1 burnoje disperguojamoji tabletė: EU/1/09/525/046

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nimvastid 6 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės

rivastigminum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Patraukti
2. Nuplėšti

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės**

**Nimvastid 3 mg kietosios kapsulės**

**Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės**

**Nimvastid 6 mg kietosios kapsulės**

rivastigminas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Nimvastid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nimvastid
3. Kaip vartoti Nimvastid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nimvastid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## **1. Kas yra Nimvastid ir kam jis vartojamas**

Veiklioji Nimvastid medžiaga yra rivastigminas.

Rivastigminas priklauso vaistų, vadinamų cholinesterazės inhibitoriais, grupei. Pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija ar su Parkinsono liga susijusia demencija, tam tikros nervų ląstelės žūsta smegenyse ir dėl to sumažėja neuromediatoriaus acetilcholino (medžiagos, kuri leidžia nervų ląstelėms sąveikauti viena su kita) kiekis. Rivastigminas blokuoja fermentus, kurie skaldo acetilcholiną: acetilcholinesterazę ir butirilcholinesterazę. Blokuodamas šiuos fermentus Nimvastid sudaro sąlygas didėti acetilcholino kiekiui smegenyse, kuris padeda sumažinti Alzheimerio ligos ir demencijos, susijusios su Parkinsono liga, simptomus.

Nimvastid yra naudojamas suaugusių pacientų gydymui, kuriems yra lengva ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, progresuojantis smegenų sutrikimas, kuris palaipsniui sutrikdo atmintį, protinius gebėjimus ir elgseną. Kapsulės ir burnoje disperguojamosios tabletės taip pat gali būti vartojamos Parkinsono liga sergančių suaugusių pacientų demencijos gydymui.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Nimvastid**

### **Nimvastid vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija rivastigminui (veikliajai Nimvastid medžiagai) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jums pasireiškė odos reakcija, kuri išplito už pleistro dydžio ribų, jeigu pasireiškė sunkesnė vietinė odos reakcija (pavyzdžiui, susidarė pūslelių, sustiprėjo odos uždegimas ar patinimas) arba jeigu šie požymiai nepraeina per 48 valandas nuo transderminio pleistro nuėmimo.

Apie tokius atvejus pasakykite gydytojui ir nevartokite Nimvastid.

### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Nimvastid:

- jeigu Jums yra ar kada nors buvo širdies liga, tokia, kaip nereguliarus ar lėtas širdies ritmas, QTc intervalo pailgėjimas, šeimos nariams nustatytas QTc intervalo pailgėjimas, *torsade de pointes* arba mažas kalio ar magnio kiekis kraujyje;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo aktyvi skrandžio opa;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo apsunkintas šlapinimasis;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo traukulių;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo astma ar sunki kvėpavimo sistemos liga;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo sutrikusi inkstų veikla;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo sutrikusi kepenų veikla;
- jeigu Jums pasireiškia drebėjimas;
- jeigu Jūsų kūno svoris per mažas;
- jeigu Jums yra virškinimo trakto sutrikimų, tokių kaip šleikštulio jausmas (pykinimas), noras vemti (vėmimas) ir viduriavimas. Jeigu vėmimas ar viduriavimas tęsiasi ilgai, Jums gali pasireikšti dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas).

Jei bent vienas iš šių punktų Jums tinka, gydytojas turės atidžiau tikrinti Jūsų būklę kol Jūs vartosite šį vaistą.

Jeigu Nimvastid nevartojote ilgiau kaip tris dienas, kitos dozės nevartokite prieš tai nepasitaręs su gydytoju.

### **Vaikams ir paaugliams**

Nimvastid nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.

### **Kiti vaistai ir Nimvastid**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nimvastid negalima vartoti kartu su kitais panašiai kaip pastarasis veikiančiais vaistais. Nimvastid gali sąveikauti su anticholinerginiais vaistais (vartojamais pilvo diegliams ar spazmams lengvinti, Parkinsono ligai gydyti arba apsaugoti nuo supimo ligos).

Nimvastid neturėtų būti skiriamas tuo pačiu metu, kaip ir metoklopramidas (vaistas, vartojamas palengvinti arba malšinti pykinimą ir vėmimą). Abiejų vaistų vartojimas gali sukelti tokių problemų, kaip galūnių sustingimą ir rankų drebėjimą.

Jei, vartojant Nimvastid, Jums prireiktų operacijos, prieš Jums skiriant bet kurių nejautrą sukeliančių vaistų ją būtina pasakykite gydytojui, kad vartojate šį vaistą, nes jis gali sustiprinti kai kurių miorelaksantų poveikį anestezijos metu.

Nimvastid reikia atsargiai vartoti kartu su beta adrenoblokatoriais (tokiais vaistais, kaip atenololis, skirtais hipertenzijos, krūtinės anginos ir kitų širdies ligų gydymui). Vartojant abu vaistus kartu gali sulėtėti širdies ritmas (atsirasti bradikardija), kuris gali pasireikšti alpimu ar sąmonės netekimu.

Nimvastid reikia atsargiai vartoti kartu su kitais vaistais, kurie gali paveikti širdies ritmą arba širdies elektrinį aktyvumą (QT intervalo pailgėjimas).

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėščiosioms reikia įvertinti Nimvastid vartojimo naudą ir galimą poveikį vaisiui. Nimvastid negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai yra būtina.

Nimvastid vartojimo metu žindyti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gydytojas Jums pasakys, ar dėl savo ligos galite saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nimvastid gali sukelti galvos svaigimą ir didelį mieguistumą, dažniausiai pradėjus gydymą ar padidinus dozę. Jeigu jaučiate galvos svaigimą ar mieguistumą, negalima vairuoti, dirbti su įrenginiais ar atlikti kitus dėmesio reikalaujančius veiksmus.

### **3. Kaip vartoti Nimvastid**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **Kaip pradėti gydymą**

Gydytojas Jums pasakys, kokią Nimvastid dozę vartoti.

- Gydymas paprastai pradedamas nuo nedidelės dozės.
- Gydytojas lėtai didins dozę, atsižvelgdamas į vaisto poveikį Jums.
- Didžiausia dozė, kurią galima vartoti, yra po 6,0 mg du kartus per parą.

Jūsų gydytojas reguliariai tikrins vaisto poveikį Jums. Kai vartosite šio vaisto, gydytojas taip pat stebės Jūsų kūno svorį.

Jei Nimvastid nevartojote ilgiau kaip tris dienas, kitos dozės nevartokite prieš tai nepasitarę su gydytoju.

#### **Kaip vartoti šio vaisto**

- Pasakykite Jus prižiūrinčiam asmeniui, kad vartojate Nimvastid.
- Kad vaisto poveikis būtų palankus, jo vartokite kiekvieną dieną.
- Nimvastid vartokite du kartus per parą, ryte ir vakare, valgio metu.
- Nurykite visą kapsulę užgerdami gėrimu.
- Kapsulės negalima atidaryti ar trupinti.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Nimvastid dozę?**

Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę Nimvastid dozę, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicinos pagalbos. Kai kuriems žmonėms, atsitiktinai išgėrusiems per daug Nimvastid, pasireiškė pykinimas (šleikštulio pojūtis), vėmimas, viduriavimas, padidėjęs kraujospūdis ir haliucinacijos. Taip pat gali būti suretėjęs širdies susitraukimų dažnis ir alpimas.

#### **Pamiršus pavartoti Nimvastid**

Jei pamiršote išgerti Nimvastid dozę, palaukite ir kitą dozę gerkite įprastiniu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinių reiškinių dažniau pasireiškia pradėjus vartoti vaistą ar padidinus jo dozę. Kai Jūsų organizmas pripras prie vaisto, šalutiniai reiškiniai paprastai iš lėto išnyks.

#### **Labai dažnas** (pasireiškia ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos svaigimas
- Apetito praradimas
- Skrandžio sutrikimai, pavyzdžiui, pykinimas (šleikštulio jausmas) ar vėmimas, viduriavimas

#### **Dažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nerimas

- Prakaitavimas
- Galvos skausmas
- Rėmuo
- Sumažėjęs kūno svoris
- Pilvo skausmas
- Sujaudinimas
- Nuovargis ar silpnumas
- Bendras negalavimas
- Drebulys ar sumišimas
- Sumažėjęs apetitas
- Košmarai

**Nedažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Depresija
- Sutrikęs miegas
- Alpimas arba atsitiktinis kritimas
- Pakitusi kepenų veikla

**Retas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Krūtinės ląstos skausmas
- Išėrimas, niežulys
- Traukuliai (priepuoliai)
- Skrandžio ir žarnyno opos

**Labai retas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- Padidėjęs kraujospūdis
- Šlapimo takų infekcija
- Nesamų daiktų matymas (haliucinacijos)
- Sutrikęs širdies ritmas (pavyzdžiui, pagreitėjęs ar sulėtėjęs)
- Kraujavimas iš virškinimo trakto (atsiranda kraujas išmatose ar vėmimas su krauju)
- Kasos uždegimas (pasireiškia tokiais požymiais kaip stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai su pykinimu ir vėmimu)
- Pasunkėję Parkinsono ligos simptomai ar atsiradę į Parkinsono ligos panašūs požymiai, kaip raumenų sąstingis, pasunkėjęs judėjimas

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Labai stiprus vėmimas, dėl kurio gali atsirasti stemplės (burną su skrandžiu jungiančio vamzdelio) plyšimas
- Dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas)
- Kepenų veiklos sutrikimas (pageltusi oda, pageltę akių baltymai, neįprastai patamsėjęs šlapimas arba nepaaiškinami pykinimas, vėmimas, nuovargis ir aptetito netekimas)
- Agresija, neramumo pojūtis
- Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- Pizos sindromas (būklė, kai nevalingai susitraukinėja raumenys, o kūnas ir galva pakrypsta į vieną pusę)

**Demencija (silpnaprotystė) ir Parkinsono liga sergantys pacientai**

Kai kurių šalutinių reiškinių šiems pacientams pasireiškia dažniau. Jiems taip pat pasireiškia kai kurių papildomų šalutinių reiškinių.

**Labai dažnas** (pasireiškia ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Drebjimas
- Alpimas
- Netikėti kritimai

**Dažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nerimas

- Neramumas
- Sulėtėjęs ar pagreitėjęs širdies ritmas
- Sutrikęs miegas
- Seilių perteklius ir dehidracija
- Neįprastai sulėtinti ar nekontroliuojami judesiai
- Pasunkėję Parkinsono ligos simptomai ar atsiradę į Parkinsono ligos panašūs požymiai, kaip raumenų sąstingis, pasunkėjęs judėjimas ir raumenų silpnumas

**Nedažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Netolygus širdies ritmas ir blogai kontroliuojami judesiai

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Pizos sindromas (būklė, kai nevalingai susitraukinėja raumenys, o kūnas ir galva pakrypsta į vieną pusę).

**Kiti šalutiniai reiškiniai, kurių pastebėta vartojant rivastigminas transderminių pleistrų ir kurių gali pasireikšti vartojant kietųjų kapsulių**

**Dažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Karščiavimas
- Sunkus sumišimas
- Šlapimo nelaikymas (negalėjimas išlaikyti atitinkamo kiekio šlapimo)

**Nedažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Hiperaktyvumas (didelis aktyvumas, neramumas)

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Pleistro vartojimo vietos alerginės reakcijos (pavyzdžiui, pūslių susidarymas ar odos uždegimas)

Jeigu atsirado bet kuris iš šių šalutinių reiškinių, kreipkitės į Jūsų gydytoją, nes Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Nimvastid**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Nimvastid sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra rivastigmino vandenilio tartratas.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg, 3 mg,

4,5 mg arba 6 mg rivastigmino.

- Pagalbinės Nimvastid 1,5 mg kapsulės turinio medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas. Pagalbinės kapsulės apvalkalo medžiagos yra titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir želatina.
- Pagalbinės Nimvastid 3 mg, 4,5 mg ir 6 mg kapsulės turinio medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas. Pagalbinės kapsulės apvalkalo medžiagos yra titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172) ir želatina.

#### **Nimvastid išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Nimvastid 1,5 mg kietosios kapsulės, kuriose yra baltų arba beveik baltų miltelių, sudarytos iš geltono gaubtelio ir geltono korpuso.

Nimvastid 3,0 mg kietosios kapsulės, kuriose yra baltų arba beveik baltų miltelių, sudarytos iš oranžinio gaubtelio ir oranžinio korpuso.

Nimvastid 4,5 mg kietosios kapsulės, kuriose yra baltų arba beveik baltų miltelių, sudarytos iš rusvai raudono gaubtelio ir raudono korpuso.

Nimvastid 6,0 mg kietosios kapsulės, kuriose yra baltų arba beveik baltų miltelių, sudarytos iš rusvai raudono gaubtelio ir oranžinio korpuso.

PVC/PVDC/Al folijos lizdinė plokštelė. Dėžutėje yra 14 (tik Nimvastid 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 arba 112 kietųjų kapsulių.

DTPE talpyklė, kurioje yra 200 arba 250 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas ir gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

##### **België/Belgique/Belgien**

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

##### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

##### **България**

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

##### **Luxembourg/Luxemburg**

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

##### **Česká republika**

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

##### **Magyarország**

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

##### **Danmark**

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

##### **Malta**

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

##### **Deutschland**

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

##### **Nederland**

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

##### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

##### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės**  
**Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės**  
**Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės**  
**Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės**  
rivastigminas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Nimvastid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nimvastid
3. Kaip vartoti Nimvastid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nimvastid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## **1. Kas yra Nimvastid ir kam jis vartojamas**

Veiklioji Nimvastid medžiaga yra rivastigminas.

Rivastigminas priklauso vaistų, vadinamų cholinesterazės inhibitoriais, grupei. Pacientams, sergantiems Alzheimerio demencija ar su Parkinsono liga susijusia demencija, tam tikros nervų ląstelės žūsta smegenyse ir dėl to sumažėja neuromediatoriaus acetilcholino (medžiagos, kuri leidžia nervų ląstelėms sąveikauti viena su kita) kiekis. Rivastigminas blokuoja fermentus, kurie skaldo acetilcholiną: acetilcholinesterazę ir butirilcholinesterazę. Blokuodamas šiuos fermentus Nimvastid sudaro sąlygas didėti acetilcholino kiekiui smegenyse, kuris padeda sumažinti Alzheimerio ligos ir demencijos, susijusios su Parkinsono liga, simptomus.

Nimvastid yra naudojamas suaugusių pacientų gydymui, kuriems yra lengva ar vidutinio sunkumo Alzheimerio demencija, progresuojantis smegenų sutrikimas, kuris palaipsniui sutrikdo atmintį, protinius gebėjimus ir elgseną. Kapsulės ir burnoje disperguojamosios tabletės taip pat gali būti vartojamos Parkinsono liga sergančių suaugusių pacientų demencijos gydymui.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Nimvastid**

### **Nimvastid vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija rivastigminui (veikliajai Nimvastid medžiagai) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jums pasireiškė odos reakcija, kuri išplito už pleistro dydžio ribų, jeigu pasireiškė sunkesnė vietinė odos reakcija (pavyzdžiui, susidarė pūslelių, sustiprėjo odos uždegimas ar patinimas) arba jeigu šie požymiai nepraeina per 48 valandas nuo transderminio pleistro nuėmimo.

Apie tokius atvejus pasakykite gydytojui ir nevartokite Nimvastid.

### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Nimvastid:

- jeigu Jums yra ar kada nors buvo širdies liga, tokia, kaip nereguliarus ar lėtas širdies ritmas, QTc intervalo pailgėjimas, šeimos nariams nustatytas QTc intervalo pailgėjimas, *torsade de pointes* arba mažas kalio ar magnio kiekis kraujyje;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo aktyvi skrandžio opa;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo apsunkintas šlapinimasis;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo traukulių;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo astma ar sunki kvėpavimo sistemos liga;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo sutrikusi inkstų veikla;
- jeigu Jums yra ar kada nors buvo sutrikusi kepenų veikla;
- jeigu Jums pasireiškia drebėjimas;
- jeigu Jūsų kūno svoris per mažas;
- jeigu Jums yra virškinimo trakto sutrikimų, tokių kaip šleikštulio jausmas (pykinimas), noras vemti (vėmimas) ir viduriavimas. Jeigu vėmimas ar viduriavimas tęsiasi ilgai, Jums gali pasireikšti dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas).

Jei bent vienas iš šių punktų Jums tinka, gydytojas turės atidžiau tikrinti Jūsų būklę kol Jūs vartosite šį vaistą.

Jeigu Nimvastid nevartojote ilgiau kaip tris dienas, kitos dozės nevartokite prieš tai nepasitaręs su gydytoju.

### **Vaikams ir paaugliams**

Nimvastid nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.

### **Kiti vaistai ir Nimvastid**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nimvastid negalima vartoti kartu su kitais panašiai kaip pastarasis veikiančiais vaistais. Nimvastid gali sąveikauti su anticholinerginiais vaistais (vartojamais pilvo diegliams ar spazmams lengvinti, Parkinsono ligai gydyti arba apsaugoti nuo supimo ligos).

Nimvastid neturėtų būti skiriamas tuo pačiu metu, kaip ir metoklopramidas (vaistas, vartojamas palengvinti arba malšinti pykinimą ir vėmimą). Abiejų vaistų vartojimas gali sukelti tokių problemų, kaip galūnių sustingimą ir rankų drebėjimą.

Jei, vartojant Nimvastid, Jums prireiktų operacijos, prieš Jums skiriant bet kurių nejautrą sukeliančių preparatų būtinai pasakykite gydytojui, kad vartojate šį vaistą, nes jis gali sustiprinti kai kurių miorelaksantų poveikį anestezijos metu.

Nimvastid reikia atsargiai vartoti kartu su beta adrenoblokatoriais (tokiais vaistais, kaip atenololis, skirtais hipertenzijos, krūtinės anginos ir kitų širdies ligų gydymui). Vartojant abu vaistus kartu gali sulėtėti širdies ritmas (atsirasti bradikardija), kuris gali pasireikšti alpimu ar sąmonės netekimu.

Nimvastid reikia atsargiai vartoti kartu su kitais vaistais, kurie gali paveikti širdies ritmą arba širdies elektrinį aktyvumą (QT intervalo pailgėjimas).

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėščiosioms reikia įvertinti Nimvastid vartojimo naudą ir galimą poveikį vaisiui. Nimvastid negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai yra būtina.

Nimvastid vartojimo metu žindyti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gydytojas Jums pasakys, ar dėl savo ligos galite saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nimvastid gali sukelti galvos svaigimą ir didelį mieguistumą, dažniausiai pradėjus gydymą ar padidinus dozę. Jeigu jaučiate galvos svaigimą ar mieguistumą, negalima vairuoti, dirbti su įrenginiais ar atlikti kitus dėmesio reikalaujančius veiksmus.

### **Nimvastid sudėtyje yra sorbitolio (E420)**

*Nimvastid 1,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės:* Kiekvienoje 1,5 mg burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,00525 mg sorbitolio.

*Nimvastid 3 mg burnoje disperguojamosios tabletės:* Kiekvienoje 3 mg burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,0105 mg sorbitolio.

*Nimvastid 4,5 mg burnoje disperguojamosios tabletės:* Kiekvienoje 4,5 mg burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,01575 mg sorbitolio.

*Nimvastid 6 mg burnoje disperguojamosios tabletės:* Kiekvienoje 6 mg burnoje disperguojamoje tabletėje yra 0,021 mg sorbitolio.

## **3. Kaip vartoti Nimvastid**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Kaip pradėti gydymą**

Gydytojas Jums pasakys, kokią Nimvastid dozę vartoti.

- Gydymas paprastai pradedamas nuo nedidelės dozės.
- Gydytojas lėtai didins dozę, atsižvelgdamas į vaisto poveikį Jums.
- Didžiausia dozė, kurią galima vartoti, yra po 6,0 mg du kartus per parą.

Jūsų gydytojas reguliariai tikrins vaisto poveikį Jums. Kai vartosite šio vaisto, gydytojas taip pat stebės Jūsų kūno svorį.

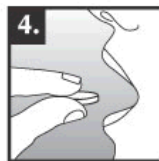
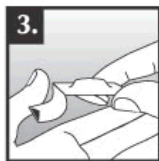
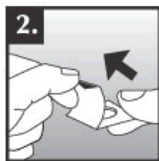
Jei Nimvastid nevartojote ilgiau kaip tris dienas, kitos dozės nevartokite prieš tai nepasitarę su gydytoju.

### **Kaip vartoti šio vaisto**

- Pasakykite Jus prižiūrinčiam asmeniui, kad vartojate Nimvastid.
- Kad vaisto poveikis būtų palankus, jo vartokite kiekvieną dieną.
- Nimvastid vartokite du kartus per parą, ryte ir vakare, valgio metu. Tuo metu, kai tabletę dėsate ant liežuvio, burna turi būti tuščia.

Nimvastid burnoje tirpstamosios tabletės yra trapios, todėl jų negalima išspausti per foliją (tokiu atveju tabletė pažeidžiama). Neimkite tabletes drėgnomis rankomis, nes ji gali suirti. Norėdami išimti tabletę iš pakuotės, vykdykite toliau pateiktus nurodymus.

- 1 Lizdinę plokštelę laikykite už kraštų ir atskirkite vieną dalelę nuo likusios plokštelės lengvai plėsdami per aplink ją esančias perforacijas.
- 2 Patraukite už folijos krašto ir nuplėškite ją visiškai.
- 3 Išverskite tabletę į delną.
- 4 Iš pakuotės išimtą tabletę padėkite ant liežuvio kiek įmanoma greičiau.



Tabletė burnoje pradės irti per kelias sekundes, ją galima nuryti neužgeriant vandeniu. Tuo metu, kai

dėsite tabletes ant liežuvio, burna turi būti tuščia.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Nimvastid dozę?**

Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę Nimvastid dozę, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicinos pagalbos. Kai kuriems žmonėms, atsitiktinai išgėrusiems per daug Nimvastid, pasireiškė pykinimas (šleikštulio pojūtis), vėmimas, viduriavimas, padidėjęs kraujospūdis ir haliucinacijos. Taip pat gali būti suretėjęs širdies susitraukimų dažnis ir alpimas.

#### **Pamiršus pavartoti Nimvastid**

Jei pamiršote išgerti Nimvastid dozę, palaukite ir kitą dozę gerkite įprastiniu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinių reiškinių dažniau pasireiškia pradėjus vartoti vaistą ar padidinus jo dozę. Kai Jūsų organizmas pripras prie vaisto, šalutiniai reiškiniai paprastai iš lėto išnyks.

#### **Labai dažnas** (pasireiškia ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos svaigimas
- Apetito praradimas
- Skrandžio sutrikimai, pavyzdžiui, pykinimas (šleikštulio jausmas) ar vėmimas, viduriavimas

#### **Dažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nerimas
- Prakaitavimas
- Galvos skausmas
- Rėmuo
- Sumažėjęs kūno svoris
- Pilvo skausmas
- Sujaudinimas
- Nuovargis ar silpnumas
- Bendras negalavimas
- Drebulys ar sumišimas
- Sumažėjęs apetitas
- Košmarai

#### **Nedažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Depresija
- Sutrikęs miegas
- Alpimas arba atsitiktinis kritimas
- Pakitusi kepenų veikla

#### **Retas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Krūtinės ląstos skausmas
- Išbėrimas, niežulys
- Traukuliai (priepuoliai)
- Skrandžio ir žarnyno opos

#### **Labai retas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- Padidėjęs kraujospūdis
- Šlapimo takų infekcija
- Nesamų daiktų matymas (haliucinacijos)

- Sutrikęs širdies ritmas (pavyzdžiui, pagreitėjęs ar sulėtėjęs)
- Kraujavimas iš virškinimo trakto (atsiranda kraujas išmatose ar vėmimas su krauju)
- Kasos uždegimas (pasireiškia tokiais požymiais kaip stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai su pykinimu ir vėmimu)
- Pasunkėję Parkinsono ligos simptomai ar atsiradę į Parkinsono ligos panašūs požymiai, kaip raumenų sąstingis, pasunkėjęs judėjimas

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Labai stiprus vėmimas, dėl kurio gali atsirasti stemplės (burną su skrandžiu jungiančio vamzdelio) plyšimas
- Dehidracija (didelio kiekio skysčių netekimas)
- Kepenų veiklos sutrikimas (pageltusi oda, pageltę akių baltymai, neįprastai patamsėjęs šlapimas arba nepaaiškinami pykinimas, vėmimas, nuovargis ir apetito netekimas)
- Agresija, neramumo pojūtis
- Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- Pizos sindromas (būklė, kai nevalingai susitraukinėja raumenys, o kūnas ir galva pakrypsta į vieną pusę).

**Demencija (silpnaprotystė) ir Parkinsono liga sergantys pacientai**

Kai kurių šalutinių reiškinių šiems pacientams pasireiškia dažniau. Jiems taip pat pasireiškia kai kurių papildomų šalutinių reiškinių.

**Labai dažnas** (pasireiškia ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Drebbėjimas
- Alpimas
- Netikėti kritimai

**Dažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nerimas
- Neramumas
- Sulėtėjęs ar pagreitėjęs širdies ritmas
- Sutrikęs miegas
- Seilių perteklius ir dehidracija
- Neįprastai sulėtinti ar nekontroliuojami judesiai
- Pasunkėję Parkinsono ligos simptomai ar atsiradę į Parkinsono ligos panašūs požymiai, kaip raumenų sąstingis, pasunkėjęs judėjimas ir raumenų silpnumas

**Nedažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Netolygus širdies ritmas ir blogai kontroliuojami judesiai

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Pizos sindromas (būklė, kai nevalingai susitraukinėja raumenys, o kūnas ir galva pakrypsta į vieną pusę).

**Kiti šalutiniai reiškiniai, kurių pastebėta vartojant rivastigminas transderminių pleistrų ir kurių gali pasireikšti vartojant burnoje disperguojamųjų tablečių**

**Dažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Karščiavimas
- Sunkus sumišimas
- Šlapimo nelaikymas (negalėjimas išlaikyti atitinkamo kiekio šlapimo)

**Nedažnas** (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Hiperaktyvumas (didelis aktyvumas, neramumas)

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Pleistro vartojimo vietos alerginės reakcijos (pavyzdžiui, pūslių susidarymas ar odos

uždegimas)

Jeigu atsirado bet kuris iš šių šalutinių reiškinių, kreipkitės į Jūsų gydytoją, nes Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Nimvastid**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Nimvastid sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra rivastigmino vandenilio tartratas.  
Kiekvienoje burnoje disperguojamojoje tabletėje yra rivastigmino vandenilio tartrato, atitinkančio 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg arba 6 mg rivastigmino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, mėtų kvapo medžiaga (pipirmėčių eterinis aliejus, kukurūzų maltodekstrinas), pipirmėčių kvapo medžiaga (maltodekstrinas, gumiarabikas, sorbitolis (E420), dirvinių mėtų eterinis aliejus, L mentolis), krospovidonas, kalcio silikatas ir magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Nimvastid sudėtyje yra sorbitolio (E420)“.

#### **Nimvastid išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Burnoje disperguojama tabletė yra balta, apvali.

Dėžutėje yra 14 x 1 (tik Nimvastid 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 arba 112 x 1 tabletė OPA/Al/PVC folijos plėvelės ir PET/Al nuplėšiamos folijos perforuotomis viena dozėmis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas ir gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>.