

## **I PIELIKUMS**

### **ZĀĻU APRAKSTS**

## **1. ZĀLU NOSAUKUMS**

Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas  
Nimvastid 3 mg cietās kapsulas  
Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas  
Nimvastid 6 mg cietās kapsulas

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

### Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

### Nimvastid 3 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

### Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

### Nimvastid 6 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀLU FORMA**

Cietās kapsulas

### Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris kapsulā ar dzeltenu vāciņu un dzeltenu korpusu.

### Nimvastid 3 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris kapsulā ar oranžu vāciņu un oranžu korpusu.

### Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris kapsulā ar sarkanbrūnu vāciņu un sarkanbrūnu korpusu.

### Nimvastid 6 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris kapsulā ar sarkanbrūnu vāciņu un oranžu korpusu.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas Alcheimera slimības terapija.

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas demences terapija pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Terapija jāsāk un jākontrolē ārstam ar Alcheimera demences vai ar Parkinsona slimību saistītas demences diagnostikas un terapijas pieredzi. Slimību diagnosticē, ievērojot pašlaik spēkā esošās vadlīnijas. Terapiju ar rivastigmīnu atļauts sākt tikai tad, ja ir pieejams aprūpes speciālists, kam ir iespēja regulāri kontrolēt, vai pacients zāles arī lieto.

### Devas

Rivastigmīns jālieto divas reizes dienā – kopā ar rīta un vakara ēdienreizi. Kapsulas ir jānorij veselas.

### Sākuma deva

1,5 mg divas reizes dienā.

### Devas titrēšana

Sākuma deva ir 1,5 mg divas reizes dienā. Ja šai devai ir laba panesamība vismaz divas nedēļas, to var paaugstināt līdz 3 mg divas reizes dienā. Sekojoša devas paaugstināšana līdz 4,5 mg un pēc tam līdz 6 mg divas reizes dienā arī pamatojas uz lietotās devas labu panesamību, un to var apsvērt vismaz pēc divu nedēļu iepriekšējās devas lietošanas.

Ja terapijas laikā tiek novērotas blakusparādības (t.i., šķebināšana, vemšana, sāpes vēderā vai apetītes zudums), ķermeņa masas samazināšanās vai ekstrapiramidālo simptomu paslītināšanās (piemēram, trīce) pacientiem ar Parkinsona slimības izraisītu demenci, tās var reaģēt uz vienas vai vairāku devu izlaišanu. Ja blakusparādības pastāv, dienas deva uz laiku ir jāsamazina līdz iepriekšējai devai, kuras panesamība ir laba, vai arī terapija jāpārtrauc.

### Uzturošā deva

Efektīva ir 3 līdz 6 mg liela zāļu deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu zāļu terapeitisko efektivitāti, pacientiem ir jādod visaugstākā maksimālā panesamā deva. Ieteicamā maksimālā dienas deva ir 6 mg divas reizes dienā.

Uzturošo terapiju iespējams turpināt, kamēr vien pacientam saglabājas terapeitiskais efekts. Tādēļ rivastigmīna lietošanas sniegtais klīniskais ieguvums ir regulāri jāpārvērtē, jo īpaši, ja pacients lieto mazāk kā 3 mg divas reizes dienā. Ja 3 mēnešu laikā uzturošās devas terapija pacientam nenodrošina pietiekamu demences simptomu samazinājumu, terapija ir jāpārtrauc. Nepieciešamība pārtraukt terapiju ir jāapsver arī tad, kad vairs netiek saņemti tās efektivitātes pierādījumi.

Individuālu pacienta reakciju uz rivastigmīnu nav iespējams paredzēt. Tomēr lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolēti terapijas efektivitātes pētījumi, kuru ilgums pārsniedz 6 mēnešus, nav veikti.

### Terapijas atsākšana

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par trīs dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg divas reizes dienā. Devu pielāgo, kā norādīts iepriekš.

### Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā zāļu iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes zāles, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem no devas atkarīgas blakusparādības var attīstīties biežāk. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tomēr Nimvastid kapsulas var lietot šajā pacientu populācijā, nodrošinot stingru uzraudzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Nimvastid nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā Alcheimera slimības terapijai.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu rivastigmīnu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē reakcijas aplikācijas vietā pēc rivastigmīna plākstera lietošanas, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu (skatīt 4.4. apakšpunktū).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nevēlamo blakusparādību gadījumu biežums un smaguma pakāpe parasti pieaug, palielinot zāļu devas. Lai samazinātu nevēlamo blakusparādību (piemēram, vemšanas) iespēju, gadījumā, ja terapija ir pārtraukta uz vairāk kā trīs dienām, tā ir jāatsāk ar 1,5 mg devu divas reizes dienā.

Pēc rivastigmīna plākstera lietošanas var attīstīties reakcijas aplikācijas vietā un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Šīs reakcijas pašas par sevi neliecina par sensitizāciju. Tomēr rivastigmīna plākstera lietošana var izraisīt alerģisku kontaktdermatītu.

Alerģiska kontaktdermatīta iespējamība jāapsver, ja reakcijas aplikācijas vietā izplatās tālāk par plākstera robežām, ja pazīmes liecina par vietējo reakciju pastiprināšanos (piemēram, eritēmas pastiprināšanās, tūkska, pūtītes, pūslīši) un, ja 48 stundu laikā pēc plākstera noņemšanas simptomi būtiski neuzlabojas. Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktū).

Pacientiem, kuriem pēc rivastigmīna plākstera lietošanas attīstās reakcijas aplikācijas vietā, kas liecina par alerģisku kontaktdermatītu, un kuriem joprojām nepieciešama ārstēšana ar rivastigmīnu, pēc negatīvu alergijas pārbaužu rezultātu saņemšanas un rūpīgas medicīniskas kontroles apstākļos jāveic terapijas maiņa uz ārstēšanu ar rivastigmīna iekšķīgi lietojamām zāļu formām. Iespējams, ka daži pacienti, kuriem pēc rivastigmīna plākstera lietošanas ir attīstījusies paaugstināta jutība pret rivastigmīnu, nevarēs lietot nevienu rivastigmīna zāļu formu.

Pēcregistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par alerģisku dermatītu (diseminētu) pacientiem, lietojot rivastigmīnu neatkarīgi no lietošanas veida (iekšķīgi, transdermāli). Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktū).

Pacienti un viņu aprūpētāji atbilstoši jāinformē.

Devas pielāgošana: Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipertensija un halucinācijas pacientiem ar Alcheimera demenci un ekstrapiramidālo simptomu pasliktināšanos, īpaši trīci, pacientiem ar Parkinsona slimības saistītu demenci) tiek novērotas drīz pēc devas palielināšanas. Tās var reaģēt uz devas samazināšanu. Citos gadījumos rivastigmīna terapija ir bijusi pārtraukta (skatīt 4.8. apakšpunktū).

Kuņķa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja, ir atkarīgi no devas un var attīstīties, uzsākot terapiju un/vai palielinot devu (skatīt 4.8. apakšpunktū). Sievietēm šīs nevēlamās blakusparādības novēro biežāk. Pacientiem, kuriem attīstās ilgstošas vemšanas vai caurejas izraisītas dehidratācijas pazīmes vai simptomi, ja stāvoklis savlaicīgi diagnosticēts un ārstēts, jāveic intravenoza šķidruma ievade un devas samazināšana vai pārtraukšana. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Pacientiem ar Alcheimera slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tai skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar pacientu ķermeņa masas samazinājumu. Terapijas laikā ir jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Pacientiem ar Alcheimera slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tai skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar pacientu ķermeņa masas samazinājumu. Terapijas laikā ir jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Gadījumā, ja attīstās spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju kā minēts 4.2. apakšpunktā. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.8. apakšpunktū). Šādi gadījumi konstatēti pārsvarā pēc devas palielināšanas vai gadījumos, kad lietotas lielas rivastigmīna devas.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar noteiktiem holīnesterāzes inhibitoriem, tai skaitā rivastigmīnu, elektrokardiogrammā var rasties QT intervāla pagarināšanās. Rivastigmīns var izraisīt bradikardiju, kas ir *torsade de pointes* riska faktors, galvenokārt pacientiem ar riska faktoriem. Piesardzība jāievēro pacientiem ar jau esošu QTc pagarinājumu vai QTc pagarinājumu ģimenes anamnēzē vai ar lielu *torsade de pointes* attīstības risku, piemēram, pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju, nesenu miokarda infarktu, bradiaritmijām, tendenci uz hipokalēmiju vai hipomagnēmiju vai vienlaicīgu zāļu lietošanu, kas inducē QT pagarināšanos un/vai *torsade de pointes*. Var būt nepieciešama arī klīniskā uzraudzība (EKG) (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Rivastigmīns uzmanīgi jāordinē pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai impulsu pārvades traucējumiem (sinoatriāla blokāde, atrioventrikulāra blokāde) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņķa skābes sekrēciju. Ja ar zālēm ārstē pacientus ar aktīvu kuņķa vai divpadsmitirkstu zarnas čūlu, kā arī, ja tie ir tendēti uz minēto stāvokļu attīstību, ir jāievēro piesardzība.

Holīnesterāzes inhibitori piesardzīgi jāordinē pacientiem, kam anamnēzē ir astma vai obstruktīvas plaušu slimības.

Holinomimētiskās vielas var izraisīt vai saasināt urīnceļu aizsprostoju mu un lēkmes. Ārstējot šādi predisponētus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Rivastigmīna lietošana pacientiem ar smagu Alcheimera slimības izraisītu demenci vai ar Parkinsona slimību saistītu demenci smagā formā, cita veida demenci, kā arī atmiņas traucējumiem (piemēram, vecuma izraisītu izziņas spējas samazinājumu), nav pētīta un tādēļ to nav ieteicams lietot šai pacientu grupā.

Tāpat kā citi holīnomimētiskie līdzekļi, rivastigmīns var saasināt vai izraisīt ekstrapiramidālus simptomus. Pacientiem ar Parkinsona slimību saistītu demenci novērota stāvokļa pasliktināšanās (ieskaitot bradikinēziju, diskinēziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos šie traucējumi noveda pie terapijas pārtraukšanas (piemēram, trīces dēļ rivastigmīna grupā terapija tika pārtraukta 1,7% pacientu, salīdzinot ar 0% placebo grupā). Šo blakusparādību gadījumā ieteicams veikt klīnisku novērošanu.

#### Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar klīniiski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Stingri jāievēro dozēšanas rekomendācijas devu titrēšanai atbilstoši individuālai panesībai. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr Nimvastid drīkst lietot šajā pacientu grupā un nepieciešams veikt rūpīgu kontroli.

Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ.

#### **4.5. Mijedarbība ar citām zālēm un citi mijedarbības veidi**

Kā holīnesterāzes inhibitori, anestēzijas laikā rivastigmīns var pastiprināt sukcinilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikās īpatnības iespējamos papildus efektus, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holīnomimētiskām vielām. Rivastigmīns var ietekmēt arī antiholīnerģisko zāļu iedarbību (piemēram, oksibutinīns, tolterodīns).

Lietojot dažādus bēta blokatorus (ieskaitot atenololu) kombinācijā ar rivastigmīnu, ziņots par papildus efektiem, kas novērta līdz bradikardijai (kas var beigties ar sinkopi). Sagaidāms, ka ar lielāku risku ir

saistīti kardiovaskulārie bēta blokatori, taču ir saņemti ziņojumi par pacientiem, kuri ir lietojuši arī citus bēta blokatorus. Tādējādi, kombinējot rivastigmīnu ar bēta blokatoriem un arī citiem bradikardiju izraisošiem līdzekļiem (piemēram, III klases antiaritmiskiem līdzekļiem, kalcija kanāla antagonistiem, *digitalis* glikozīdiem, pilokarpīnu), jāievēro piesardzība.

Tā kā bradikardija ir *torsades de pointes* rašanās riska faktors, jāievēro piesardzība, kombinējot rivastigmīnu ar zālēm, kuras izraisa QT intervāla pagarināšanos vai *torsades de pointes*, ieskaitot antipsihotiskos līdzekļus, piemēram, dažus fenotiazīnus (hlorpromazīnu, levopromazīnu), benzamīdus (sulpirīdu, sultoprīdu, amisulprīdu, tiaprīdu, veraliprīdu), pimozīdu, haloperidolu, droperidolu, cisaprīdu, citalopramu, difemanilu, i.v. eritromicīnu, halofantrīnu, mizolastīnu, metadonu, pentamidīnu un moksifloksacīnu. Var būt nepieciešama klīniska novērošana (EKG).

Klīniskajos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem farmakokinētiska mijiedarbība starp rivastigmīnu un digoksīnu, varfarīnu, diazepāmu vai fluoksetīnu nav novērota. Varfarīna inducētā protrombīna laika palielināšanās nav saistīta ar rivastigmīna lietošanu. Pēc vienlaicīgas digoksīna un rivastigmīna lietošanas nevēlamu ietekmi uz sirds impulsu pārvadi nenovēro.

Ievērojot šo zāļu vielmaiņas procesa īpatnības, metaboliska rakstura mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama, lai gan rivastigmīns var inhibēt citu vielu vielmaiņas procesus, kuros ir iesaistīta butirilholīnesterāze.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Grūsniem dzīvniekiem rivastigmīns un/vai tā metabolīti šķērso placentāro barjeru. Nav zināms, vai tas notiek arī cilvēkiem. Klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

##### Barošana ar krūti

Rivastigmīns izdalās dzīvnieku pienā. Vai rivastigmīns izdalās mātes pienā cilvēkiem, nav zināms, tādēļ sievietēm, kuras lieto rivastigmīnu, bērnu barot ar krūti nav atļauts.

##### Fertilitāte

Žurkām netika novēroti rivastigmīna nevēlamī blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti vai reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivastigmīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Alcheimera slimība var pakāpeniski vājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Turklat, rivastigmīns var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā, kad palielina zāļu devu. Tā rezultātā rivastigmīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādējādi pacientu ar demenci, kuri saņem rivastigmīnu, spēja turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ir jāvērtē ārstējošajam ārstam, izmantojot parastās metodes.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (NB) izpaužas kuņķa–zarnu traktā – tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%), īpaši laikā, kad pielāgo zāļu devu. Klīniskajos pētījumos ir konstatēts, ka attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām kuņķa–zarnu traktā un ķermeņa masas zudumu, sieviešu dzimuma pacientes, salīdzinot ar vīriešiem, ir jutīgākas.

##### Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā un 2. tabulā blakusparādības norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežuma kategorijām. Biežuma grupu pamatā ir šāda klasifikācija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ );

retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ); ļoti reti ( $<1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk nosauktās nevēlamās blakusparādības (skatīt. 1. tabulu) ir novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

### 1. tabula

<b>Infekcijas un parazitozes</b> Ļoti reti	Urīnceļu infekcijas
<b>Vielmainas un uztures traucējumi</b> Ļoti bieži Bieži Nav zināmi	Anoreksija Samazināta apetīte Dehidratācija
<b>Psihiskie traucējumi</b> Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Retāk Ļoti reti Nav zināmi	Nakts murgi Uzbu dinājums Apjukums Trauksme Bezmiegs Depresija Halucinācijas Agresivitāte, nemiers
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b> Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Reti Ļoti reti Nav zināmi	Reiboņi Galvassāpes Miegainība Trīce Sinkopes Krampji Ekstrapiramidāli simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības paslīktinājumu) Pleiototonuss (Pisa sindroms)
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b> Reti Ļoti reti Nav zināmi	Stenokardija Sirds aritmija (piemēram, bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija) Sinusa mezgla vājums
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b> Ļoti reti	Hipertensija
<b>Kuņķa-zarnu trakta traucējumi</b> Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Reti Ļoti reti Ļoti reti Nav zināmi	Nelabums Vemšana Caureja Sāpes vēderā un dispēpsija Kuņķa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla Asiņošana kuņķa – zarnu traktā Pankreatīts Dažos gadījumos novēroja smagu vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas celēju</b> Retāk Nav zināmi	Aknu darbības analīžu parametru palielinājums Hepatīts
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b> Bieži Reti	Hiperhidroze Izsitumi

Nav zināmi	Nieze, alerģisks dermatīts (diseminēts)
<b>Vispāreji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b> Bieži Bieži Retāk	Vājums un astēnija Savārgums Kritieni
<b>Izmeklējumi</b> Bieži	Kermēņa masas zudums

2. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas ar rivastigmīnu kapsulām ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

## 2. tabula

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b> Bieži Bieži	Apetītes mazināšanās Dehidratācija
<b>Psihiskie traucējumi</b> Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Nav zināmi	Bezmiegs Trauksme Nemiers Redzes halucinācijas Depresija Agresivitāte
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b> Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Nav zināmi	Trīce Reibonis Miegainība Galvassāpes Parkinsona slimība (pasliktināšanās) Bradikinēzija Diskinēzija Hipokinēzija Muskuļu rigiditāte Distonija Pleiotrototuss (Pisa sindroms)
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b> Bieži Retāk Retāk Nav zināmi	Bradikardija Kambaru fibrilācija Atrioventrikulāra blokāde Sinusa mezgla vājums
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži Retāk	Hipertensija Hipotensija
<b>Kunča-zarnu trakta traucējumi</b> Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži	Slikta dūša Vemšana Caureja Sāpes vēderā un dispepsija Siekalu hipersekrēcija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b> Nav zināmi	Hepatīts

<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b> Bieži Nav zināmi	Hiperhidroze Alerģisks dermatīts (diseminēts)
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b> Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži	Kritieni Vājums un astēnija Gaitas traucējumi Parkinsona gaita

3. tabulā norādīts pacientu skaits un procentuālais daudzums no specifiska 24 nedēļu klīniskā pētījuma ar rivastigmīna pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence, ar iepriekš noteiktām blakusparādībām, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos.

### 3. tabula

Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos pacientiem, kam ir ar Parkinsona slimību saistīta demence	Rivastigmīns n (%)	Placebo n (%)
Pētītie pacienti kopā	362 (100)	179 (100)
Pacienti ar iepriekš noteiktu blakusparādību(ām) kopā	99 (27,3)	28 (15,6)
Trīce	37 (10,2)	7 (3,9)
Kritiens	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsona slimība (pasliktināšanās)	12 (3,3)	2 (1,1)
Siekalu hipersekrēcija	5 (1,4)	0
Diskinēzija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisms	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinēzija	1 (0,3)	0
Kustību traucējumi	1 (0,3)	0
Bradikardija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Patoloģiska gaita	5 (1,4)	0
Musuļu rigiditāte	1 (0,3)	0
Līdzsvara traucējumi	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeleta musuļu stīvums	3 (0,8)	0
Drebuļi	1 (0,3)	0
Motorā disfunkcija	1 (0,3)	0

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### 4.9. Pārdozēšana

#### Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un simptomiem, un gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja 24 stundas pēc pārdozēšanas.

Vidēji smagas saindēšanās gadījumā ziņots par holīnerģisku toksicitāti ar muskarīna tipa simptomiem, tādiem kā miozi, pietvīkumu, gremošanas traucējumiem, tostarp sāpēm vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un caureju, bradikardiju, bronhospazmām un palielinātu bronhu sekrēciju, pastiprinātu svīšanu, patvalīgu urināciju un/vai defekāciju, acu asarošanu, hipotensiju un pastiprinātu siekalu izdalīšanos.

Smagākos gadījumos var attīstīties nikotīna tipa efekti, tādi kā muskuļu vājums, fascikulācijas, krampji un elpošanas apstāšanās ar iespējamu letālu iznākumu.

Papildus ir bijuši reiboņa, trīces, galvassāpju, miegainības, apjukuma, hipertensijas, halucināciju un savārguma pēcreģistrācijas gadījumi.

### Ārstēšana

Tā kā rivastigmīna eliminācijas pusperiots no plazmas ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, zāļu asimptomātiskas pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams turpmāko 24 stundu laikā nākamās rivastigmīna devas neieņemt. Ja pārdozēšana ir izraisījusi smagu nelabumu un vemšanu, ir jāapsver nepieciešamība lietot antiemētiskos līdzekļus. Nepieciešamības gadījumā, parādoties citām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša simptomātiska terapija.

Masīvas pārdozēšanas gadījumā var lietot atropīnu. Ieteicamā sākuma deva ir 0,03 mg/kg atropīna sulfāta intravenozi. Nākamo atropīna devu lielums ir atkarīgs no pacienta klīniskās reakcijas. Kā antidotu izmantot skopolamīnu nav ieteicams.

## 5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihonaleptīki, antiholīnesterāzes, ATĶ kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitoris. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnerģisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnerģisko nervu impulsu pārraidi. Tādējādi rivastigmīns var uzlabot izziņas spējas, kur mediators ir acetilholīns, deficīta stāvokli ar Alcheimera un Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā.

Rivastigmīns mijiedarbojas ar mērķa fermentiem un veido kovalenti saistītus kompleksus, kas fermentus uz laiku inaktivē. Jaunam, veselam cilvēkam perorāla, 3 mg liela deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc zāļu ieņemšanas acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase - AChE*) aktivitāti CSŠ (cerebrospinalajā ūkīdrumā) samazina par aptuveni 40%. Sākotnējā līmenī fermenta aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundas pēc tam, kad ir bijusi sasniegta maksimālā inhibīcijas pakāpe. Pacientiem ar Alcheimera slimību AChE inhibīcija CSŠ ar rivastigmīnu, ja deva ir līdz pat 6 mg divas reizes dienā (lielākā testētā deva), ir atkarīga no tā devas lieluma. Butirilholīnesterāzes aktivitātes inhibīcija CSŠ 14 pacientiem ar Alcheimera slimību, kurus ārstēja ar rivastigmīnu, bija līdzīga AChE inhibīcijai.

#### Alcheimera demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ir pierādīta, izmantojot trīs neatkarīgus, šajā nozarē izmantotus vērtēšanas testus, ko periodiski veica 6 mēnešus ilgo terapijas periodu laikā. Šie testi ir ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alcheimera slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mēriņumi), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, Klīnicista intervijā noskaidroto pārmaiņu radītais iespāids, vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (*Progressive Deterioration Scale*, Slimības progresijas paasinājuma skala, aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, gērbšanās, mājsaimniecības darbību, kā iepirkšanās, spēja orientēties apkārtējā vidē un darbību, kas saistītas ar finansēm, u.t.t.), vērtējums.

Pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24.

Veikti trīs pivotāli 26 nedēļu, daudzcentru pētījumi vieglas vai vidēji smagas Alcheimera slimības pacientiem, divos no tiem tika lietotas elastīgas devas. Šo pētījumu rezultāti, kas iegūti no pacientiem, kuriem novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos, ir apkopoti 4. tabulā. (turpmāk). Šajos pētījumos

kliniski atbilstošs uzlabojums tika definēts kā *a priori* ne mazāk kā 4 punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, CIBIC-Plus uzlabojums vai ne mazāk kā 10% liels PDS uzlabojums.

Turklāt, tabulā ir iekļauta arī reakcijas *post-hoc* definīcija. Sekundārās definīcijas gadījumā nepieciešams 4 vai vairāk punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, kā arī, lai nevājinātos CIBIC-Plus un PDS rezultāti. Vidējā zāļu dienas deva pētījuma dalībniekiem, kas tika iekļauti 6 līdz 12 mg grupā, atbilstoši šai definīcijai bija 9,3 mg. Ir būtiski atzīmēti, ka šīs indikācijas gadījumā faktori atšķiras, un tiešs atšķirīgu zāļu lietošanas rezultātu salīdzinājums šai gadījumā nav derīgs.

#### 4. tabula

	Pacienti (%), kam novēro kliniski nozīmīgu reakciju			
	Ārstētie pacienti		Pedejās kontroles rezultāti	
Reakcijas vērtējuma kritērijs	Rivastigmīns 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmīns 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: uzlabojums	29***	18	32***	19
PDS: ne mazāk kā 10% uzlabojums	26***	17	30***	18
ADAS-Cog uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti, nepasliktinās CIBIC-Plus un PDS	10*	6	12**	6

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

#### Ar Parkinsona slimību saistītas demences kliniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ar Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā pierādīta 24 nedēļu daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pamatpētījumā un tā 24 nedēļu atklātā pagarinājuma fāzē. Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24. Efektivitāte noteikta, lietojot divas neatkarīgas skalas, pēc kurām veica regulāru novērtēšanu 6 mēnešus ilgā terapijas periodā, kā redzams tālāk 5. tabulā: ADAS-Cog (izziņas spējas mērījums) un vispārējais ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*) mērījums.

#### 5. tabula

Ar Parkinsona slimību saistīta demence	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmīns	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO grupa</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Vidēji ± SN Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN	23,8 ± 10,2 <b>2,1 ± 8,2</b>	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n/a <b>3,8 ± 1,4</b>	n/a 4,3 ± 1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo		2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>

ITT - LOCF grupa	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Vidēji ± SN Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN	$24,0 \pm 10,3$ <b><math>2,5 \pm 8,4</math></b>	$24,5 \pm 10,6$ $-0,8 \pm 7,5$	n/a <b><math>3,7 \pm 1,4</math></b>	n/a $4,3 \pm 1,5$
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo		$3,54^1$ $<0,001^1$		n/a $<0,001^2$

<sup>1</sup> ANCOVA par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mēriju izmantojot kā kovarianci. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

<sup>2</sup> Vidējie dati liecina par piemērotību, kategoriskā analīze veikta, izmantojot van Elterena testu ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (iepriekš veikta pēdējā novērošana).

Lai gan terapijas efektivitāte tika novērota visās pētījuma pacientu grupās, izvērtējot datus novēroja, ka lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 6 tabulu).

## 6. tabula

Ar Parkinsona slimību saistīta demence	ADAS-Cog Rivastigmins	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmins	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pacienti ar redzes halucinācijām</b>		<b>Pacienti bez redzes halucinācijām</b>	
<b>ITT + RDO grupa</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Vidēji ± SD Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	$25,4 \pm 9,9$ <b><math>1,0 \pm 9,2</math></b>	$27,4 \pm 10,4$ $-2,1 \pm 8,3$	$23,1 \pm 10,4$ <b><math>2,6 \pm 7,6</math></b>	$22,5 \pm 10,1$ $0,1 \pm 6,9$
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo		$4,27^1$ $0,002^1$		$2,09^1$ $0,015^1$
	<b>Pacienti ar vidēji smagas formas demenci (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO grupa</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Vidēji ± SD Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	$32,6 \pm 10,4$ <b><math>2,6 \pm 9,4</math></b>	$33,7 \pm 10,3$ $-1,8 \pm 7,2$	$20,6 \pm 7,9$ <b><math>1,9 \pm 7,7</math></b>	$20,7 \pm 7,9$ $-0,2 \pm 7,5$
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo		$4,73^1$ $0,002^1$		$2,14^1$ $0,010^1$

<sup>1</sup> ANCOVA par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mēriju izmantojot kā kovarianci. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus rivastigmīna visās

pediatriskās populācijas apakšgrupās Alcheimera demences terapijai un demences terapijai pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Rivastigmīns ātri un pilnīgi absorbējas. Tā augstākā koncentrācija iestājas aptuveni pēc 1 stundas. Rivastigmīna un tā mērķa fermenta mijiedarbības rezultātā vielas biopieejamība ir aptuveni 1,5 reizes lielāka, nekā gaidāms, palielinot devu. 3 mg lielas devas absolūtā biopieejamība ir aptuveni  $36\pm13\%$ . Rivastigmīna ieņemšana kopā ar barību aizkavē absorbciju ( $t_{max}$ ) par 90 minūtēm, samazina  $C_{max}$  un par aptuveni 30% palielina AUC.

### Izkliede

Rivastigmīna saistība ar olbaltumvielām ir aptuveni 40%. Tas viegli šķērso hematoencefālisko barjeru. Šķietamais izkliedes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

### Biotransformācija

Rivastigmīns ātri un plaši metabolizējas (tā eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 1 stunda). Primārais vielmaiņas process, kā rezultātā rodas dekarbamīts metabolīts, ir hidrolīze, kur mediators ir holīnesterāze. *In vitro* šis metabolīts acetilholīnesterāzi inhibē minimāli (<10%).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē sekojošo citohromu izoenzīmi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 vai CYP2B6. Pamatojoties uz pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un pētījumos ar dzīvniekiem, galvenie citohroma P450 izoenzīmi rivastigmīna vielmaiņas procesos piedalās minimāli. Pēc 0,2 mg lielas intravenozas rivastigmīna devas tā kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 130 l/h. Pēc 2,7 mg intravenozas devas tas samazinās līdz 70 l/h.

### Eliminācija

Urīnā neizmainītu rivastigmīnu nekonstatē. Galvenais zāļu izvades veids ir tā metabolītu ekskrēcija caur nierēm. Pēc ar  $^{14}C$  iezīmēta rivastigmīna ievades ekskrēcija caur nierēm ir ātra un gandrīz pilnīga (>90% 24 stundu laikā). Mazāk kā 1% ievadītās devas izdalās ar fēcēm. Pacientiem ar Alcheimera slimību rivastigmīna vai dekarbamītā metabolīta kumulāciju nenovēro.

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka pacientiem ar Alcheimera slimību ( $n=75$  smēķētāji un 549 nesmēķētāji), kuri iekšķīgi lietoja rivastigmīna kapsulas devās līdz 12 mg/dienā, nikotīns par 23% palielina iekšķīgi lietota rivastigmīna perorālo klīrensu.

### Īpašas pacientu grupas

#### Vecāki cilvēki

Lai gan gados vecākiem cilvēkiem, salīdzinot ar jauniem, veseliem brīvprātīgajiem, rivastigmīna biopieejamība ir augstāka, pētot pacientus ar Alcheimera slimību, kuru vecums ir no 50 līdz 92 gadiem, pierādījumi par biopieejamības izmaiņām, palielinoties pacienta vecumam, nav iegūti.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{max}$  ir par aptuveni 60%, bet AUC – vairāk kā divas reizes lielāks kā veseliem cilvēkiem.

#### Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar veselu cilvēku, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{max}$  un AUC ir aptuveni divas reizes lielāki, tomēr smagu nieru darbības traucējumu gadījumā  $C_{max}$  un AUC izmaiņas nenovēro.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām, pelēm un suņiem uzrāda vienīgi efektus, kas saistīti ar

pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību. Toksiska ietekme uz mērķa orgāniem nav novērota. Sakarā ar izmantoto dzīvnieku modeļu jutību iedarbības uz cilvēku, drošības robeža netika sasniegta.

Izņemot hromosomu aberācijas testu ar cilvēka perifērajiem leikocītiem, izmantojot zāļu iedarbību, kas  $10^4$  reizes pārsniedz maksimālo kliniskajā praksē izmantojamo iedarbību, standarta *in vivo* un *in vitro* testu komplektā mutagēna rivastigmīna iedarbība nav konstatēta. Arī kodoliņu testa *in vivo* rezultāti ir negatīvi. Arī galvenais metabolīts NAP226-90 neuzrādīja genotoksisku potenciālu.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par zāļu karcinogenitāti nav iegūti, lai gan rivastigmīna un tā metabolītu iedarbība bija vājāka kā cilvēkam. Standartizējot pēc ķermeņa virsmas laukuma, rivastigmīna un tā metabolītu iedarbība bija aptuveni vienāda ar maksimālo cilvēkam ieteikto devu – 12 mg dienā. Tomēr, salīdzinot ar maksimālo devu cilvēkam, dzīvnieki saņēma aptuveni 6 reizes lielāku devu.

Rivastigmīns šķērso dzīvnieku placentāro barjeru un izdalās mātes pienā. Pētot perorālu devu ietekmi uz grūsnām žurkām un trušiem, zāļu teratogenitāte nav pierādīta. Perorālos pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novēroti nevēlami rivastigmīna blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti un reproduktīvo funkciju, gan vecāku paaudzē, gan vecāku pēcnācējiem.

Pētījumā ar trušiem rivastigmīnam bija konstatēts viegls acu/glotādas kairinātāja potenciāls.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

#### Kapsulas apvalks

#### Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Želatīns

#### Nimvastid 3 mg, 4,5 mg, 6 mg cietās kapsulas

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Želatīns

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Blisteri (PVH/PVDH/alumīnija folija): kārbiņā 14 (tikai 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 vai 112 cietās kapsulas.

ABPE konteiners: kārbiņā 200 vai 250 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

### Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas

14 cietās kapsulas: EU/1/09/525/001

28 cietās kapsulas: EU/1/09/525/002

30 cietās kapsulas: EU/1/09/525/003

56 cietās kapsulas: EU/1/09/525/004

60 cietās kapsulas: EU/1/09/525/005

112 cietās kapsulas: EU/1/09/525/006

200 cietās kapsulas: EU/1/09/525/047

250 cietās kapsulas: EU/1/09/525/007

### Nimvastid 3 mg cietās kapsulas

28 cietās kapsulas: EU/1/09/525/008

30 cietās kapsulas: EU/1/09/525/009

56 cietās kapsulas: EU/1/09/525/010

60 cietās kapsulas: EU/1/09/525/011

112 cietās kapsulas: EU/1/09/525/012

200 cietās kapsulas: EU/1/09/525/048

250 cietās kapsulas: EU/1/09/525/013

### Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas

28 cietās kapsulas: EU/1/09/525/014

30 cietās kapsulas: EU/1/09/525/015

56 cietās kapsulas: EU/1/09/525/016

60 cietās kapsulas: EU/1/09/525/017

112 cietās kapsulas: EU/1/09/525/018

200 cietās kapsulas: EU/1/09/525/049

250 cietās kapsulas: EU/1/09/525/019

### Nimvastid 6 mg cietās kapsulas

28 cietās kapsulas: EU/1/09/525/020

30 cietās kapsulas: EU/1/09/525/021

56 cietās kapsulas: EU/1/09/525/022

60 cietās kapsulas: EU/1/09/525/023

112 cietās kapsulas: EU/1/09/525/024

200 cietās kapsulas: EU/1/09/525/050

250 cietās kapsulas: EU/1/09/525/025

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 11. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs

Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs

Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs

Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

### Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra mutē disperģējamā tablete satur 5,25 µg sorbīta (E420).

### Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra mutē disperģējamā tablete satur 10,5 µg sorbīta (E420).

### Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra mutē disperģējamā tablete satur 15,75 µg sorbīta (E420).

### Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna (*rivastigminum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra mutē disperģējamā tablete satur 21 µg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀĻU FORMA**

Mutē disperģējamās tabletēs

Tabletes ir apaļas un baltas.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas Alcheimera slimības terapija.

Simptomātiska viegli vai vidēji izteiktas demences terapija pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību.

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Terapija jāsāk un jākontrolē ārstam ar Alcheimera demences vai ar Parkinsona slimību saistītas demences diagnostikas un terapijas pieredzi. Slimību diagnosticē, ievērojot pašlaik spēkā esošās vadlīnijas. Terapiju ar rivastigmīnu atļauts sākt tikai tad, ja ir pieejams aprūpes speciālists, kam ir iespēja regulāri kontrolēt, vai pacients zāles arī lieto.

### Devas

Rivastigmīns jālieto divas reizes dienā – kopā ar rīta un vakara ēdienreizi.

Nimvastid mutē disperģējamā tablete jāieliek mutē, kur tā ātri izšķīdīs siekalās un to varēs viegli norīt. Izņemt neskartu mutē disperģējamo tabletu no mutes ir grūti. Tā kā mutē disperģējamā tablete ir trausla, tā jālieto tūlīt pēc izņemšanas no blistera.

Rivastigmīna mutē disperģējamās tabletas ir bioloģiski līdzvērtīgas rivastigmīna kapsulām, ar līdzīgu uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Tās jālieto tādā pašā kā rivastigmīna kapsulas un tikpat bieži. Rivastigmīna mutē disperģējamās tabletas var lietot kā alternatīvu līdzekli rivastigmīna kapsulām.

### Sākuma deva

1,5 mg divas reizes dienā.

### Devas titrēšana

Sākuma deva ir 1,5 mg divas reizes dienā. Ja šai devai ir laba panesamība vismaz divas nedēļas, to var paaugstināt līdz 3 mg divas reizes dienā. Sekojoša devas paaugstināšana līdz 4,5 mg un pēc tam līdz 6 mg divas reizes dienā arī pamatojas uz lietotās devas labu panesamību, un to var apsvērt vismaz pēc divu nedēļu iepriekšējās devas lietošanas.

Ja terapijas laikā tiek novērotas blakusparādības (t.i., šķebināšana, vemšana, sāpes vēderā vai apetītes zudums), ķermeņa masas samazināšanās vai ekstrapiramīdālo simptomu paslītināšanās (piemēram, trīce) pacientiem ar Parkinsona slimības izraisītu demenci, tās var reagēt uz vienas vai vairāku devu izlaišanu. Ja blakusparādības pastāv, dienas deva uz laiku ir jāsamazina līdz iepriekšējai devai, kuras panesamība ir laba, vai arī terapija jāpārtrauc.

### Uzturošā deva

Efektīva ir 3 līdz 6 mg liela zāļu deva divas reizes dienā. Lai panāktu maksimālu zāļu terapeitisko efektivitāti, pacientiem ir jādod visaugstākā maksimālā panesamā deva. Ieteicamā maksimālā dienas deva ir 6 mg divas reizes dienā.

Uzturošo terapiju iespējams turpināt, kamēr vien pacientam saglabājas terapeitiskais efekts. Tādēļ rivastigmīna lietošanas sniegtais kliniskais ieguvums ir regulāri jāpārvērtē, jo īpaši, ja pacents lieto mazāk kā 3 mg divas reizes dienā. Ja 3 mēnešu laikā uzturošās devas terapija pacientam nenodrošina pietiekamu demences simptomu samazinājumu, terapija ir jāpārtrauc. Nepieciešamība pārtraukt terapiju ir jāapsver arī tad, kad vairs netiek saņemti tās efektivitātes pierādījumi.

Individuālu pacienta reakciju uz rivastigmīnu nav iespējams paredzēt. Tomēr lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolēti terapijas efektivitātes pētījumi, kuru ilgums pārsniedz 6 mēnešus, nav veikti.

### Terapijas atsākšana

Ja terapijas pārtraukums ir ilgāks par trīs dienām, to atsāk, lietojot pa 1,5 mg divas reizes dienā. Devu pielāgo, kā norādīts iepriekš.

### Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Tomēr sakarā ar to, ka šajā pacientu grupā zāļu iedarbība pastiprinās, ir rūpīgi jāievēro ieteikumi, kas attiecas uz devas pielāgošanu un to, kā pacients individuāli panes zāles, jo pacientiem ar klīniski nozīmīgiem niero vai aknu darbības traucējumiem no devas atkarīgas blakusparādības var attīstīties biežāk. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tomēr Nimvastid mutē disperģējamās tabletēs var lietot šajā pacientu populācijā, nodrošinot stingru uzraudzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pediatriiskā populācija

Nimvastid nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā Alcheimera slimības terapijai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu rivastigmīnu, citiem karbamātu atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām preparāta palīgvielām.

Anamnēzē reakcijas aplikācijas vietā pēc rivastigmīna plākstera lietošanas, kas liecina par alergisku kontaktdermatītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nevēlamo blakusparādību gadījumu biežums un smaguma pakāpe parasti pieaug, palielinot zāļudevas. Lai samazinātu nevēlamo blakusparādību (piemēram, vemšanas) iespēju, gadījumā, ja terapija ir pārtraukta uz vairāk kā trīs dienām, tā ir jāatsāk ar 1,5 mg devu divas reizes dienā.

Pēc rivastigmīna plākstera lietošanas var attīstīties reakcijas aplikācijas vietā un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Šīs reakcijas pašas par sevi neliecina par sensitizāciju. Tomēr rivastigmīna plākstera lietošana var izraisīt alergisku kontaktdermatītu.

Alerģiska kontaktdermatīta iespējamība jāapsver, ja reakcijas aplikācijas vietā izplatās tālāk par plākstera robežām, ja pazīmes liecina par vietējo reakciju pastiprināšanos (piemēram, eritēmas pastiprināšanās, tūska, pūtītes, pūslīši) un, ja 48 stundu laikā pēc plākstera noņemšanas simptomi būtiski neuzlabojas. Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pēc rivastigmīna plākstera lietošanas attīstās reakcijas aplikācijas vietā, kas liecina par alergisku kontaktdermatītu, un kuriem joprojām nepieciešama ārstēšana ar rivastigmīnu, pēc negatīvu alergijas pārbaužu rezultātu saņemšanas un rūpīgas medicīniskas kontroles apstākļos jāveic terapijas maiņa uz ārstēšanu ar rivastigmīna iekšķīgi lietojamām zāļu formām. Iespējams, ka daži pacienti, kuriem pēc rivastigmīna plākstera lietošanas ir attīstījusies paaugstināta jutība pret rivastigmīnu, nevarēs lietot nevienu rivastigmīna zāļu formu.

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par alergisku dermatītu (diseminēt) pacientiem, lietojot rivastigmīnu neatkarīgi no lietošanas veida (iekšķīgi, transdermāli). Šajos gadījumos ārstēšanu vajadzētu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti un viņu aprūpētāji atbilstoši jāinformē.

Devas pielāgošana: Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipertensija un halucinācijas pacientiem ar Alcheimera demenci un ekstrapiramidālo simptomu pasliktināšanos, īpaši trīci, pacientiem ar Parkinsona slimības saistītu demenci) tiek novērotas drīz pēc devas palielināšanas. Tās var reaģēt uz devas samazināšanu. Citos gadījumos rivastigmīna terapija ir bijusi pārtraukta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņķa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja, ir atkarīgi no devas un var attīstīties, uzsākot terapiju un/vai palielinot devu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm šīs nevēlamās blakusparādības novēro biežāk. Pacientiem, kuriem attīstās ilgstošas vemšanas vai caurejas izraisītas dehidratācijas pazīmes vai simptomi, ja stāvoklis savlaicīgi diagnosticēts un ārstēts, jāveic

intravenoza šķidruma ievade un devas samazināšana vai pārtraukšana. Dehidratācija var būt saistīta ar smagām komplikācijām.

Pacientiem ar Alcheimera slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tai skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar pacientu ķermeņa masas samazinājumu. Terapijas laikā ir jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Pacientiem ar Alcheimera slimību var samazināties ķermeņa masa. Holīnesterāzes inhibitoru, tai skaitā arī rivastigmīna, lietošana ir saistīta ar pacientu ķermeņa masas samazinājumu. Terapijas laikā ir jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Gadījumā, ja attīstās spēcīga vemšana, kas saistīta ar rivastigmīna terapiju, nepieciešams veikt attiecīgu devas korekciju kā minēts 4.2. apakšpunktā. Dažos gadījumos smaga vemšana izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādi gadījumi konstatēti pārsvarā pēc devas palielināšanas vai gadījumos, kad lietotas lielas rivastigmīna devas.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar noteiktiem holīnesterāzes inhibitoriem, tai skaitā rivastigmīnu, elektrokardiogrammā var rasties QT intervāla pagarināšanās. Rivastigmīns var izraisīt bradikardiju, kas ir *torsade de pointes* riska faktors, galvenokārt pacientiem ar riska faktoriem. Piesardzība jāievēro pacientiem ar jau esošu QTc pagarinājumu vai QTc pagarinājumu ģimenes anamnēzē vai ar lielu *torsade de pointes* attīstības risku, piemēram, pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju, nesenu miokarda infarktu, bradiaritmijām, tendenci uz hipokalēmiju vai hipomagnēmiju vai vienlaicīgu zāļu lietošanu, kas inducē QT pagarināšanos un/vai *torsade de pointes*. Var būt nepieciešama arī klīniskā uzraudzība (EKG) (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Rivastigmīns uzmanīgi jāordinē pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai impulsu pārvades traucējumiem (sinoatriāla blokāde, atrioventrikulāra blokāde) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rivastigmīns var pastiprināt kuņģa skābes sekrēciju. Ja ar zālēm ārstē pacientus ar aktīvu kuņģa vai divpadsmītpirkstu zarnas čūlu, kā arī, ja tie ir tendēti uz minēto stāvokļu attīstību, ir jāievēro piesardzība.

Holīnesterāzes inhibitori piesardzīgi jāordinē pacientiem, kam anamnēzē ir astma vai obstruktīvas plaušu slimības.

Holinomimētiskās vielas var izraisīt vai saasināt urīnceļu aizsprostojumu un lēkmes. Ārstējot šādi predisponētus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Rivastigmīna lietošana pacientiem ar smagu Alcheimera slimības izraisītu demenci vai ar Parkinsona slimību saistītu demenci smagā formā, cita veida demenci, kā arī atmiņas traucējumiem (piemēram, vecuma izraisītu izziņas spējas samazinājumu), nav pētīta un tādēļ to nav ieteicams lietot šai pacientu grupā.

Tāpat kā citi holinomimētiskie līdzekļi, rivastigmīns var saasināt vai izraisīt ekstrapiramidālus simptomus. Pacientiem ar Parkinsona slimību saistītu demenci novērota stāvokļa pasliktināšanās (ieskaitot bradikinēziju, diskineziju, kustību koordinācijas traucējumus) un pieaugoša trīces intensitāte vai biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos šie traucējumi noveda pie terapijas pārtraukšanas (piemēram, trīces dēļ rivastigmīna grupā terapija tika pārtraukta 1,7% pacientu, salīdzinot ar 0% placebo grupā). Šo blakusparādību gadījumā ieteicams veikt klīnisku novērošanu.

### Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru vai aknu darbības traucējumiem blakusparādības var attīstīties biežāk (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Stingri jāievēro dozēšanas rekomendācijas devu titrēšanai atbilstoši individuālai panesībai. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr Nimvastid drīkst lietot šajā pacientu grupā un nepieciešams veikt rūpīgu kontroli.

Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg var rasties vairāk blakusparādību, un var būt lielāka iespēja, ka terapija būs jāpārtrauc blakusparādību dēļ.

#### Nimvastid satur sorbītu (E420)

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kā holīnesterāzes inhibitoris, anestēzijas laikā rivastigmīns var pastiprināt sukcīnilholīna grupas miorelaksantu iedarbību. Lietojot anestēzijas līdzekļus jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, jāapsver iespēja veikt devas korekciju vai pagaidu ārstēšanas pārtraukšanu.

Ievērojot rivastigmīna farmakodinamikās īpatnības iespējamos papildus efektus, to nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām holinomītiskām vielām. Rivastigmīns var ietekmēt arī antiholīnerģisko zāļu iedarbību (piemēram, oksibutinīns, tolterodīns).

Lietojot dažādus bēta blokatorus (ieskaitot atenololu) kombinācijā ar rivastigmīnu, ziņots par papildus efektiem, kas novēd līdz bradikardijai (kas var beigties ar sinkopi). Sagaidāms, ka ar lielāku risku ir saistīti kardiovaskulārie bēta blokatori, taču ir saņemti ziņojumi par pacientiem, kuri ir lietojuši arī citus bēta blokatorus. Tādējādi, kombinējot rivastigmīnu ar bēta blokatoriem un arī citiem bradikardiju izraisošiem līdzekļiem (piemēram, III klases antiaritmiskiem līdzekļiem, kalcija kanāla antagonistiem, *digitalis* glikozīdiem, pilokarpīnu), jāievēro piesardzība.

Tā kā bradikardija ir *torsades de pointes* rašanās riska faktors, jāievēro piesardzība, kombinējot rivastigmīnu ar zālēm, kuras izraisa QT intervāla pagarināšanos vai *torsades de pointes*, ieskaitot antipsihotiskos līdzekļus, piemēram, dažus fenotiazīnus (hlorpromazīnu, levopromazīnu), benzamīdus (sulpirīdu, sultoprīdu, amisulprīdu, tiaprīdu, veraliprīdu), pimozīdu, haloperidolu, droperidolu, cisaprīdu, citalopramu, difemanilu, i.v. eritromicīnu, halofantrīnu, mizolastīnu, metadonu, pentamidīnu un moksifloksacīnu. Var būt nepieciešama klīniska novērošana (EKG).

Klīniskajos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem farmakokinētiska mijiedarbība starp rivastigmīnu un digoksīnu, varfarīnu, diazepāmu vai fluoksetīnu nav novērota. Varfarīna inducētā protrombīna laika palielināšanās nav saistīta ar rivastigmīna lietošanu. Pēc vienlaicīgas digoksīna un rivastigmīna lietošanas nevēlamu ietekmi uz sirds impulsu pārvadi nenovēro.

Ievērojot šo zāļu vielmaiņas procesa īpatnības, metaboliska rakstura mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama, lai gan rivastigmīns var inhibēt citu vielu vielmaiņas procesus, kuros ir iesaistīta butirilholīnesterāze.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Grūsniem dzīvniekiem rivastigmīns un/vai tā metabolīti šķērso placentāro barjeru. Nav zināms, vai tas notiek arī cilvēkiem. Klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Peri-/postnatālos pētījumos ar žurkām ir novērots grūsnības laika pieaugums. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

##### Barošana ar krūti

Rivastigmīns izdalās dzīvnieku pienā. Vai rivastigmīns izdalās mātes pienā cilvēkiem, nav zināms, tādēļ sievietēm, kuras lieto rivastigmīnu, bērnu barot ar krūti nav atļauts.

##### Fertilitāte

Žurkām netika novēroti rivastigmīna nevēlamī blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti vai reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivastigmīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Alcheimera slimība var pakāpeniski vājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Turklat, rivastigmīns var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā, kad palielina zāļu devu. Tā rezultātā rivastigmīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādējādi pacientu ar demenci, kuri saņem rivastigmīnu, spēja turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ir jāvērtē ārstējošajam ārstam, izmantojot parastās metodes.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (NB) izpaužas kuņķa-zarnu traktā – tai skaitā nelabums (38%) un vemšana (23%), īpaši laikā, kad pielāgo zāļu devu. Klīniskajos pētījumos ir konstatēts, ka attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām kuņķa-zarnu traktā un ķermeņa masas zudumu, sieviešu dzimuma pacientes, salīdzinot ar vīriešiem, ir jutīgākas.

##### Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā un 2. tabulā blakusparādības norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežuma kategorijām. Biežuma grupu pamatā ir šāda klasifikācija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ); ļoti reti ( $<1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk nosauktās nevēlamās blakusparādības (skatīt. 1. tabulu) ir novērotas ar rivastigmīnu ārstētiem Alcheimera demences slimniekiem.

##### **1. tabula**

<b>Infekcijas un parazitozes</b> Ļoti reti	Urīnceļu infekcijas
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b> Ļoti bieži Bieži Nav zināmi	Anoreksija Samazināta apetīte Dehidratācija
<b>Psihiskie traucējumi</b> Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Retāk Ļoti reti Nav zināmi	Nakts murgi Uzбудinājums Apjukums Trauksme Bezmiegs Depresija Halucinācijas Agresivitāte, nemiers
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b> Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Reti Ļoti reti Nav zināmi	Reiboņi Galvassāpes Miegainība Trīce Sinkopes Krampji Ekstrapiramidāli simptomi (ieskaitot Parkinsona slimības pasliktinājumu) Pleirotonuss (Pisa sindroms)

<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Reti	Stenokardija
Ļoti reti	Sirds aritmija (piemēram, bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija un tahikardija)
Nav zināmi	Sinus mezgla vājums
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti reti	Hipertensija
<b>Kuņķa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Nelabums
Ļoti bieži	Vemšana
Ļoti bieži	Caureja
Bieži	Sāpes vēderā un dispepsija
Reti	Kuņķa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla
Ļoti reti	Asinošana kuņķa – zarnu traktā
Ļoti reti	Pankreatīts
Nav zināmi	Dažos gadījumos novēroja smagu vemšanu, kas izraisīja barības vada plīsumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas ceļu</b>	
Retāk	Aknu darbības analīžu parametru palielinājums
Nav zināmi	Hepatīts
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži	Hiperhidroze
Reti	Izsitumi
Nav zināmi	Nieze, alerģisks dermatīts (diseminēts)
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Bieži	Vājums un astēnija
Bieži	Savārgums
Retāk	Kritieni
<b>Izmeklējumi</b>	
Bieži	Ķermēņa masas zudums

2. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas ar rivastigmīnu kapsulām ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence.

## 2. tabula

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Apetītes mazināšanās
Bieži	Dehidratācija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži	Bezmiegs
Bieži	Trauksme
Bieži	Nemiers
Bieži	Redzes halucinācijas
Bieži	Depresija
Nav zināmi	Agresivitāte

<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Trīce Reibonis Miegainība Galvassāpes Parkinsona slimība (pasliktināšanās) Bradikinēzija Diskinēzija Hipokinēzija Muskuļu rigiditāte Distonija Pleiotrototuss (Pisa sindroms)
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bradikardija Kambaru fibrilācija Atrioventrikulāra blokāde Sinusa mezgla vājums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija Hipotensija
Bieži Retāk Nav zināmi	
<b>Kuņķa-zarnu trakta traucējumi</b>	Slikta dūša Vemšana Caureja Sāpes vēderā un dispepsija Siekalu hipersekrēcija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Hepatīts
Nav zināmi	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Hiperhidroze Alerģisks dermatīts (diseminēts)
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Kritieni Vajums un astēnija Gaitas traucējumi Parkinsona gaita
Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži	

3. tabulā norādīts pacientu skaits un procentuālais daudzums no specifiska 24 nedēļu klīniskā pētījuma ar rivastigmīna pacientiem, kuriem ir ar Parkinsona slimību saistīta demence, ar iepriekš noteiktām blakusparādībām, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos.

### 3. tabula

Iepriekš noteiktas blakusparādības, kas var liecināt par Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanos pacientiem, kam ir ar Parkinsona slimību saistīta demence	Rivastigmīns n (%)	Placebo n (%)
Pētītie pacienti kopā	362 (100)	179 (100)
Pacienti ar iepriekš noteiktu blakusparādību(ām) kopā	99 (27,3)	28 (15,6)

Trīce	37 (10,2)	7 (3,9)
Kritiens	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsona slimība (pasliktināšanās)	12 (3,3)	2 (1,1)
Siekalu hipersekrēcija	5 (1,4)	0
Diskinēzija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonisms	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinēzija	1 (0,3)	0
Kustību traucējumi	1 (0,3)	0
Bradikardija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Patoloģiska gaita	5 (1,4)	0
Muskuļu rigiditāte	1 (0,3)	0
Līdzsvara traucējumi	3 (0,8)	2 (1,1)
Skeleta muskuļu stīvums	3 (0,8)	0
Drebuli	1 (0,3)	0
Motorā disfunkcija	1 (0,3)	0

#### Zīņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās zīņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

##### Simptomi

Vairums nejaušas pārdozēšanas gadījumu nav saistīts ne ar kādām klīniskām izpausmēm un Simptomiem, un gandrīz visi pacienti terapiju ar rivastigmīnu turpināja 24 stundas pēc pārdozēšanas.

Vidēji smagas saindēšanās gadījumā ziņots par holīnerģisku toksicitāti ar muskarīna tipa simptomiem, tādiem kā miozi, pietvīkumu, gremošanas traucējumiem, tostarp sāpēm vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un caureju, bradikardiju, bronhospazmām un palielinātu bronhu sekrēciju, pastiprinātu svīšanu, patvaļīgu urināciju un/vai defekāciju, acu asarošanu, hipotensiju un pastiprinātu siekalu izdalīšanos.

Smagākos gadījumos var attīstīties nikotīna tipa efekti, tādi kā muskuļu vājums, fascikulācijas, krampji un elpošanas apstāšanās ar iespējamu letālu iznākumu.

Papildus ir bijuši reiboņa, trīces, galvassāpju, miegainības, apjukuma, hipertensijas vai halucināciju un savārguma pēcregistrācijas gadījumi.

##### Ārstēšana

Tā kā rivastigmīna eliminācijas pusperiods no plazmas ir 1 stunda un acetilholīnesterāzes inhibīcija ilgst aptuveni 9 stundas, zāļu asimptomātiskas pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams turpmāko 24 stundu laikā nākamās rivastigmīna devas neieņemt. Ja pārdozēšana ir izraisījusi smagu nelabumu un vemšanu, ir jāapsver nepieciešamība lietot antiemētiskos līdzekļus. Nepieciešamības gadījumā, parādoties citām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša simptomātiska terapija.

Masīvas pārdozēšanas gadījumā var lietot atropīnu. Ieteicamā sākuma deva ir 0,03 mg/kg atropīna sulfāta intravenozi. Nākamo atropīna devu lielums ir atkarīgs no pacienta klīniskās reakcijas. Kā antidotu izmantot skopolamīnu nav ieteicams.

### **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: psihonaleptiķi, antiholinesterāzes, ATĶ kods: N06DA03

Rivastigmīns ir karbamātu grupas acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitoris. Uzskata, ka tas, palēninot funkcionāli neskartu holīnerģisko neironu izdalītā acetilholīna noārdīšanos, atvieglo holīnerģisko nervu impulsi pārraidi. Tādējādi rivastigmīns var uzlabot izziņas spējas, kur mediators ir acetilholīns, deficīta stāvokli ar Alcheimera un Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā.

Rivastigmīns mijiedarbojas ar mērķa fermentiem un veido kovalenti saistītus kompleksus, kas fermentus uz laiku inaktivē. Jaunam, veselam cilvēkam perorāla, 3 mg liela deva pirmo 1,5 stundu laikā pēc zāļu ieņemšanas acetilholīnesterāzes (*acetylcholinesterase - AChE*) aktivitāti CSŠ (cerebrospinalajā šķidrumā) samazina par aptuveni 40%. Sākotnējā līmenī fermenta aktivitāte atjaunojas aptuveni 9 stundas pēc tam, kad ir bijusi sasniegta maksimālā inhibīcijas pakāpe. Pacientiem ar Alcheimera slimību AChE inhibīcija CSŠ ar rivastigmīnu, ja deva ir līdz pat 6 mg divas reizes dienā (lielākā testētā deva), ir atkarīga no tā devas lieluma. Butirilholīnesterāzes aktivitātes inhibīcija CSŠ 14 pacientiem ar Alcheimera slimību, kurus ārstēja ar rivastigmīnu, bija līdzīga AChE inhibīcijai.

#### Alcheimera demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ir pierādīta, izmantojot trīs neatkarīgus, šajā nozarē izmantotus vērtēšanas testus, ko periodiski veica 6 mēnešus ilgo terapijas periodu laikā. Šie testi ir ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Alcheimera slimības novērtējuma skala – Izziņas apakšskala, izpildes kvalitāti balstīti izziņas spējas mērījumi), CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, Klīnicista intervijā noskaidroto pārmaiņu radītais iespaids, vispusīgs globāls ārsta veikts pacienta novērtējums, pievienojot aprūpes speciālista aptaujas datus) un PDS (*Progressive Deterioration Scale*, Slimības progresijas paasinājuma skala, aprūpes speciālista veikts ikdienas aktivitāšu izpildes, tai skaitā personīgās higiēnas, ēšanas, ģērbšanās, mājsaimniecības darbību, kā iepirkšanās, spēja orientēties apkārtējā vidē un darbību, kas saistītas ar finansēm, u.t.t.), vērtējums.

Pētījumā iesaistītiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24.

Veikti trīs pivotāli 26 nedēļu, daudzcentru pētījumi vieglas vai vidēji smagas Alcheimera slimības pacientiem, divos no tiem tika lietotas elastīgas devas. Šo pētījumu rezultāti, kas iegūti no pacientiem, kuriem novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos, ir apkopoti 4. tabulā. (turpmāk). Šajos pētījumos klīniski atbilstošs uzlabojums tika definēts kā *a priori* ne mazāk kā 4 punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, CIBIC-Plus uzlabojums vai ne mazāk kā 10% liels PDS uzlabojums.

Turklāt, tabulā ir iekļauta arī reakcijas *post-hoc* definīcija. Sekundārās definīcijas gadījumā nepieciešams 4 vai vairāk punktus liels ADAS-Cog rezultātu uzlabojums, kā arī, lai nevājinātos CIBIC-Plus un PDS rezultāti. Vidējā zāļu dienas deva pētījuma dalībniekiem, kas tika iekļauti 6 līdz 12 mg grupā, atbilstoši šai definīcijai bija 9,3 mg. Ir būtiski atzīmēti, ka šīs indikācijas gadījumā faktori atšķiras, un tiešs atšķirīgu zāļu lietošanas rezultātu salīdzinājums šai gadījumā nav derīgs.

#### **4. tabula**

	Pacienti (%), kam novēro klīniski nozīmīgu reakciju			
	Ārstētie pacienti		Pēdējās kontroles rezultāti	
Reakcijas vērtējuma kritērijs	Rivastigmīns 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmīns 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: uzlabojums ne mazāk kā 4 punkti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: uzlabojums	29***	18	32***	19
PDS: ne mazāk kā 10% uzlabojums	26***	17	30***	18
ADAS-Cog uzlabojums	10*	6	12**	6

ne mazāk kā 4 punkti, nepasliktinās CIBIC-Plus un PDS				
----------------------------------------------------------------	--	--	--	--

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

#### Ar Parkinsona slimību saistītas demences klīniskie pētījumi

Rivastigmīna efektivitāte ar Parkinsona slimību saistītas demences gadījumā pierādīta 24 nedēļu daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pamatpētījumā un tā 24 nedēļu atklātā pagarinājuma fazē. Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem MMSE (*Mini-Mental State Examination*, Mini psihiskā stāvokļa izmeklēšanas) vērtējums bija 10–24. Efektivitāte noteikta, lietojot divas neatkarīgas skalas, pēc kurām veica regulāru novērtēšanu 6 mēnesus ilgā terapijas periodā, kā redzams tālāk 5. tabulā: ADAS-Cog (izziņas spējas mērījums) un vispārējais ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*) mērījums.

#### **5. tabula**

Ar Parkinsona slimību saistīta demence	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmīns	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO grupa</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Vidēji ± SN Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN	23,8 ± 10,2 <b>2,1 ± 8,2</b>	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n/a <b>3,8 ± 1,4</b>	n/a 4,3 ± 1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo		2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a 0,007 <sup>2</sup>
<b>ITT - LOCF grupa</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Vidēji ± SN Vidēji pēc 24 nedēļām ± SN	24,0 ± 10,3 <b>2,5 ± 8,4</b>	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	n/a <b>3,7 ± 1,4</b>	n/a 4,3 ± 1,5
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo		3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		n/a <0,001 <sup>2</sup>

1 ANCOVA par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mērījumu izmantojot kā kovariansi. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

2 Vidējie dati liecina par piemērotību, kategoriskā analīze veikta, izmantojot van Elterena testu ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (iepriekš veikta pēdējā novērošana).

Lai gan terapijas efektivitāte tika novērota visās pētījuma pacientu grupās, izvērtējot datus novēroja, ka lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar vidēji smagas formas demenci. Līdzīgi, lielāka ārstēšanas efektivitāte tika novērota Parkinsona slimības pacientiem ar redzes halucinācijām (skatīt 6 tabulu).

#### **6. tabula**

Ar Parkinsona slimību saistīta demence	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmīns	ADAS-Cog Placebo
<b>Pacienti ar redzes</b>		<b>Pacienti bez redzes</b>		

	<b>halucinācijām</b>		<b>halucinācijām</b>	
<b>ITT + RDO grupa</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Vidēji ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo	4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacienti ar videjī smagas formas demenci (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacienti ar vieglas formas demenci (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO grupa</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Vidēji ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Vidēji pēc 24 nedēļām ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Terapijas korekcijas izmaiņa p vērtība, salīdzinot ar placebo	4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>	

1 ANCOVA par faktoriem izvirzot terapiju un valsti un sākotnējo ADAS-Cog mērījumu izmantojot kā kovariansi. Pozitīvas izmaiņas norāda uz stāvokļa uzlabošanos.

ITT: *Intent-To-Treat* (paredzētais ārstēto pacientu skaits); RDO: *Retrieved Drop Outs* (pacienti, kas atjaunoti pēc izstāšanās).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus rivastigmīna visās pediatriskās populācijas apakšgrupās Alcheimera demences terapijai un demences terapijai pacientiem ar idiopātisku Parkinsona slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rivastigmīna mutē dispergējamās tabletēs ir bioloģiski līdzvērtīgas rivastigmīna kapsulām, ar līdzīgu uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Rivastigmīna mutē dispergējamās tabletēs var lietot kā alternatīvu līdzekli rivastigmīna kapsulām.

### Uzsūkšanās

Rivastigmīns ātri un pilnīgi absorbējas. Tā augstākā koncentrācija iestājas aptuveni pēc 1 stundas. Rivastigmīna un tā mērķa fermenta mijiedarbības rezultātā vielas biopieejamība ir aptuveni 1,5 reizes lielāka, nekā gaidāms, palielinot devu. 3 mg lielas devas absolūtā biopieejamība ir aptuveni 36±13%. Rivastigmīna ieņemšana kopā ar barību aizkavē absorbciju ( $t_{max}$ ) par 90 minūtēm, samazina  $C_{max}$  un par aptuveni 30% palielina AUC.

### Izkliede

Rivastigmīna saistība ar olbaltumvielām ir aptuveni 40%. Tas viegli šķērso hematoencefālisko barjeru. Šķietamais izkliedes tilpums ir robežas no 1,8 līdz 2,7 l/kg.

### Biotransformācija

Rivastigmīns ātri un plaši metabolizējas (tā eliminācijas pusperiodes no plazmas ir aptuveni 1 stunda). Primārais vielmaiņas process, kā rezultātā rodas dekarbamīlets metabolīts, ir hidrolīze, kur mediators ir holīnesterāze. *In vitro* šis metabolīts acetilholīnesterāzi inhibē minimāli (<10%).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē sekojošo citohromu izoenzīmi: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 vai CYP2B6. Pamatojoties uz pierādījumiem, kas iegūti *in vitro* un pētījumos ar dzīvniekiem, galvenie citohroma P450 izoenzīmi rivastigmīna vielmaiņas procesos piedalās minimāli.

Pēc 0,2 mg lielas intravenozas rivastigmīna devas tā kopējais plazmas klīrens ir aptuveni 130 l/h. Pēc 2,7 mg intravenozas devas tas samazinās līdz 70 l/h.

#### Eliminācija

Urīnā neizmainītu rivastigmīnu nekonstatē. Galvenais zāļu izvades veids ir tā metabolītu ekskrēcija caur nierēm. Pēc ar 14C iezīmēta rivastigmīna ievades ekskrēcija caur nierēm ir ātra un gandrīz pilnīga (>90% 24 stundu laikā). Mazāk kā 1% ievadītās devas izdalās ar fēcēm. Pacientiem ar Alcheimera slimību rivastigmīna vai dekarbamīlētā metabolīta kumulāciju nenovēro.

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka pacientiem ar Alcheimera slimību ( $n=75$  smēķētāji un 549 nesmēķētāji), kuri iekšķīgi lietoja rivastigmīna kapsulas devās līdz 12 mg/dienā, nikotīns par 23% palielina iekšķīgi lietota rivastigmīna perorālo klīrens.

#### Ipašas pacientu grupas

##### Vecāki cilvēki

Lai gan gados vecākiem cilvēkiem, salīdzinot ar jauniem, veseliem brīvprātīgajiem, rivastigmīna biopieejamība ir augstāka, pētot pacientus ar Alcheimera slimību, kuru vecums ir no 50 līdz 92 gadiem, pierādījumi par biopieejamības izmaiņām, palielinoties pacienta vecumam, nav iegūti.

##### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{max}$  ir par aptuveni 60%, bet AUC – vairāk kā divas reizes lielāks kā veseliem cilvēkiem.

##### Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar veselu cilvēku, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem rivastigmīna  $C_{max}$  un AUC ir aptuveni divas reizes lielāki, tomēr smagu nieru darbības traucējumu gadījumā  $C_{max}$  un AUC izmaiņas nenovēro.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām, pelēm un suņiem uzrāda vienīgi efektus, kas saistīti ar pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību. Toksiska ietekme uz mērķa orgāniem nav novērota. Sakarā ar izmantoto dzīvnieku modeļu jutību iedarbības uz cilvēku drošības robeža netika sasniegta.

Izņemot hromosomu aberācijas testu ar cilvēka perifērajiem leikocītiem, izmantojot zāļu iedarbību, kas  $10^4$  reizes pārsniedz maksimālo klīniskajā praksē izmantojamo iedarbību, standarta *in vivo* un *in vitro* testu komplektā mutagēna rivastigmīna iedarbība nav konstatēta. Arī kodoliņu testa *in vivo* rezultāti ir negatīvi. Arī galvenais metabolīts NAP226-90 neuzrādīja genotoksisku potenciālu.

Pētījumos ar žurkām un pelēm, izmantojot maksimālās panesamās devas, pierādījumi par zāļu karcinogenitāti nav iegūti, lai gan rivastigmīna un tā metabolītu iedarbība bija vājāka kā cilvēkam. Standartizējot pēc ķermeņa virsmas laukuma, rivastigmīna un tā matabolītu iedarbība bija aptuveni vienāda ar maksimālo cilvēkam ieteikto devu – 12 mg dienā. Tomēr, salīdzinot ar maksimālo devu cilvēkam, dzīvnieki saņēma aptuveni 6 reizes lielāku devu.

Rivastigmīns šķērso dzīvnieku placentāro barjeru un izdalās mātes pienā. Pētot perorālu devu ietekmi uz grūsnām žurkām un trušiem, zāļu teratogenitāte nav pierādīta. Perorālos pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novēroti nevēlami rivastigmīna blakusefekti, kas ietekmētu fertilitāti un reproduktīvo funkciju, gan vecāku paaudzē, gan vecāku pēcnācējiem.

Pētījumā ar trušiem rivastigmīnam bija konstatēts viegls acu/glotādas kairinātāja potenciāls.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidroksipropilceluloze  
Krūzmētras aromatizētājs (piparmētras ēteriskā eļļa, kukurūzas maltodekstrīns)  
Piparmētras aromatizētājs (maltodekstrīns, arābijas gumija, sorbīts (E420), lauku mētras lapu eļļa, L-mentols)  
Krospovidons  
Kalcija silikāts  
Magnija stearāts

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstāklī.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Perforēts blisteris ar vienu devu kontūrligzdā (OPA/Al/PVH folija un PET/Al noplēšama folija):  
14 x 1 (tikai 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 vai 112 x 1 tablete kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

# 7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

# 8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

### Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs

14 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/026  
28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/027  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/028  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/029  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/030  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/031

### Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs

28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/032  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/033  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/034  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/035  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs

28 x 1 mutē disperģējamā tablete:EU/1/09/525/037  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete:EU/1/09/525/038  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete:EU/1/09/525/039  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete:EU/1/09/525/040  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete:EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs

28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/042  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/043  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/044  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/045  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/046

**9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 11. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

## **C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSURs)**

Šo zāļu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM UN KONTEINERAM UN UZLĪME KONTEINERAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas

rivastigminum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra cietā kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula.

Blisteris:

14 cietās kapsulas

28 cietās kapsulas

30 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

60 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Konteiners:

200 cietās kapsulas

250 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jānorīj veselas, nesasmalcinot un neatverot.

## **8. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

## **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI  
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA  
PIEMĒROJAMS**

## **11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

## **12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

## **13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

## **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

## **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

## **16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 1,5 mg (tikai kartona kastītei)

## **17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

(tikai kartona kastītei)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

(tikai kartona kastītei)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM UN KONTEINERAM UN UZLĪME KONTEINERAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 3 mg cietās kapsulas

rivastigminum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra cietā kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula.

Blisteris:

28 cietās kapsulas

30 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

60 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Konteiners:

200 cietās kapsulas

250 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jānorīj veselas, nesasmalcinot un neatverot.

**8. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

- 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI  
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA  
PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 3 mg (tikai kartona kastītei)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

(tikai kartona kastītei)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN  
NN

(tikai kartona kastītei)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 3 mg cietās kapsulas  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM UN KONTEINERA UZLĪME KONTEINERAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas

rivastigminum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra cietā kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula.

Blisteris:

28 cietās kapsulas

30 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

60 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Konteiners:

200 cietās kapsulas

250 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jānorīj veselas, nesasmalcinot un neatverot.

**8. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

- 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI  
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA  
PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 4,5 mg (tikai kartona kastītei)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

(tikai kartona kastītei)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN  
NN

(tikai kartona kastītei)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM UN KONTEINERAM UN UZLĪME KONTEINERAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 6 mg cietās kapsulas

rivastigminum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra cietā kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula.

Blisteris:

28 cietās kapsulas

30 cietās kapsulas

56 cietās kapsulas

60 cietās kapsulas

112 cietās kapsulas

Konteiners:

200 cietās kapsulas

250 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jānorīj veselas, nesasmalcinot un neatverot.

**8. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

- 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI  
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA  
PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 6 mg (tikai kartona kastītei)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

(tikai kartona kastītei)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

(tikai kartona kastītei)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 6 mg cietās kapsulas  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 1,5 mg rivastigmīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī sorbītu (E420).  
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Mutē disperģējamā tablete.

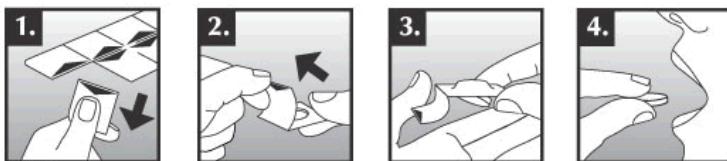
14 x 1 mutē disperģējamā tablete  
28 x 1 mutē disperģējamā tablete  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-i)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

Neaiztieciet tabletēs ar mitrām rokām, jo tās var sadrupt.

1. Turiet plāksnīti pie malām un atdaliet vienu plāksnītes šūnu no pārējās plāksnītes, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Paceliet uz augšu folijas malu un novelciet pārklājumu.
3. Izkratiet tableti saujā.
4. Tiklīdz tablete ir izņemta no iepakojuma, uzlieciet to uz mēles.



Izšķīdinet tabletē mutē un norijiet, uzdzerot ūdeni, vai bez tā.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀLU UZGLABĀŠANU NEREDZAMĀ BĒRNiem UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. Citi īpaši brīdinājumi, ja nepieciešams**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

14 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/026

28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/027

30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/028

56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/029

60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/030

112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/031

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 1,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1. Noplēsiet.
2. Izkratiet.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 3 mg rivastigmīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī sorbītu (E420).  
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Mutē disperģējamā tablete.

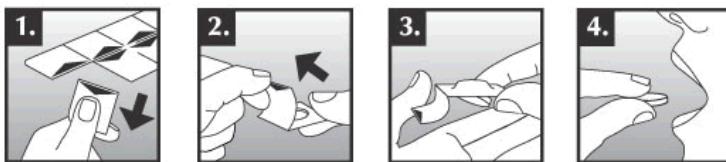
28 x 1 mutē disperģējamā tablete  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

Neaiztieciet tabletēs ar mitrām rokām, jo tās var sadrupt.

1. Turiet plāksnīti pie malām un atdaliet vienu plāksnītes šūnu no pārējās plāksnītes, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Paceliet uz augšu folijas malu un novelciet pārklājumu.
3. Izkratiet tabletēi saujā.
4. Tiklīdz tabletē ir izņemta no iepakojuma, uzlieciet to uz mēles.



Izšķīdinet tabletēi mutē un norijiet, uzdzerot ūdeni, vai bez tā.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀLU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. Citi īpaši brīdinājumi, ja nepieciešams**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠIM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/032  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/033  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/034  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/035  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/036

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 3 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKAТОRS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1. Noplēsiet.
2. Izkratiet.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 4,5 mg rivastigmīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī sorbītu (E420).  
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Mutē disperģējamā tablete.

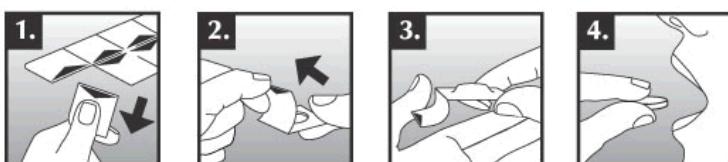
28 x 1 mutē disperģējamā tablete  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

Neaiztieciet tabletēs ar mitrām rokām, jo tās var sadrupt.

1. Turiet plāksnīti pie malām un atdaliet vienu plāksnītes šūnu no pārējās plāksnītes, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Paceliet uz augšu folijas malu un novelciet pārklājumu.
3. Izkratiet tabletēi saujā.
4. Tiklīdz tabletē ir izņemta no iepakojuma, uzlieciet to uz mēles.



Izšķīdinet tabletēi mutē un norijiet, uzdzerot ūdeni, vai bez tā.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBASNUMURS(I)**

28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/037

30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/038

56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/039

60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/040

112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/041

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 4,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1. Noplēsiet.
2. Izkratiet.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs

rivastigminum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 6 mg rivastigmīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī sorbītu (E420).

Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Mutē disperģējamā tablete.

28 x 1 mutē disperģējamā tablete

30 x 1 mutē disperģējamā tablete

56 x 1 mutē disperģējamā tablete

60 x 1 mutē disperģējamā tablete

112 x 1 mutē disperģējamā tablete

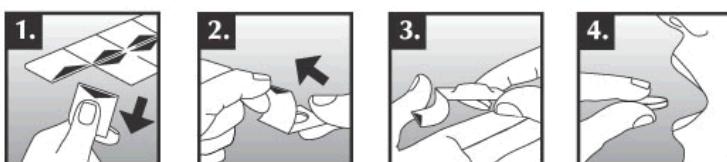
#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Neaiztieciet tabletēs ar mitrām rokām, jo tās var sadrupt.

1. Turiet plāksnīti pie malām un atdaliet vienu plāksnītes šūnu no pārējās plāksnītes, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Paceliet uz augšu folijas malu un novelciet pārklājumu.
3. Izkratiet tabletēi saujā.
4. Tiklīdz tabletē ir izņemta no iepakojuma, uzlieciet to uz mēles.



Izšķīdinet tabletēi mutē un norijiet, uzdzerot ūdeni, vai bez tā.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

28 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/042  
30 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/043  
56 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/044  
60 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/045  
112 x 1 mutē disperģējamā tablete: EU/1/09/525/046

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nimvastid 6 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMINŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1. Noplēsiet.
2. Izkratiet.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas**  
**Nimvastid 3 mg cietās kapsulas**  
**Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas**  
**Nimvastid 6 mg cietās kapsulas**  
rivastigminum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nimvastid un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nimvastid lietošanas
3. Kā lietot Nimvastid
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nimvastid
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Nimvastid un kādam nolūkam to lieto

Nimvastid aktīvā viela ir rivastigmīns.

Rivastigmīns pieder zāļu grupai, ko sauc par holīnesterātes inhibitoriem. Pacientiem ar Alcheimera slimību vai Parkinsona slimības izraisītu demenci galvas smadzenēs iet bojā noteikta tipa nervu šūnas, kā rezultātā pazeminās neirotransmitera acetilholīna (viela, kas ļauj nervu šūnām sazināties savā starpā) līmenis. Rivastigmīns darbojas, bloķējot enzīmus, kas noārda acetilholīnu: acetilholīnesterāzi un butirilholīnesterāzi. Bloķējot šos enzīmus, Nimvastid ļauj galvas smadzenēs paaugstināties acetilholīna līmenim, tādējādi palīdzot samazināt Alcheimera slimības un Parkinsona slimības izraisītas demences simptomus.

Nimvastid lieto terapijai pieaugušiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu Alcheimera slimību - progresējošiem galvas smadzenēm darbības traucējumiem, kas pakāpeniski ietekmē atmiņu, prāta spējas un uzvedību. Kapsulas un mutei dispergējamās tabletēs var arī lietot demences terapijai pieaugušiem pacientiem ar Parkinsona slimību.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Nimvastid lietošanas

##### Nelietojiet Nimvastid šādos gadījumos

- ja Jums ir alergijapret rivastigmīnu (Nimvastid aktīvo vielu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir ādas reakcijas, kas izplatās tālāk par plākstera robežām, ja pastiprinās vietējās reakcijas (piemēram, čūlas, pastiprināts ādas iekaisums, tūska) un, ja 48 stundu laikā pēc transdermālā plākstera noņemšanas stāvoklis neuzlabojas.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nelietojiet Nimvastid.

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nimvastid lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, piemēram, neregulāra vai lēna sirds

darbība, QTc intervāla pagarināšanās, QTc intervāla pagarināšanās ģimenes anamnēzē, *torsade de pointes* vai bijis zems kālija vai magnija līmenis asinīs;

- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi aktīva kuņķa čūla;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši urinēšanas traucējumi;
- ja Jums ir vaj jebkad ir bijuši krampji;
- ja Jums ir vaj jebkad ir bijusi astma vai smaga elpošanas ceļu slimība;
- ja Jums ir vaj jebkad ir bijusi traucēta nieru darbība;
- ja Jums ir vaj jebkad ir bijusi traucēta aknu darbība;
- ja Jums ir trīce;
- ja Jums ir maza ķermeņa masa;
- ja Jums attīstās kuņķa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana un caureja. Ilgstošas vemšanas vai caurejas gadījumā Jums var attīstīties dehidratācija (liels šķidruma zudums no organismā).

Ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums, iespējams, ka ārstam šo zāļu lietošanas laikā vajadzēs Jūs novērot rūpīgāk.

Ja Jūs neesat lietojis Nimvastid vairāk kā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Nimvastid nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā Alcheimera slimības ārstēšanai.

### **Citas zāles un Nimvastid**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nimvastid nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru iedarbība ir līdzīga Nimvastid. Nimvastid var mijiedarboties ar antiholīnerģiskajiem līdzekļiem (zālēm, ko lieto, lai atvieglotu krampjus un spazmas vēderā, ārstētu Parkinsona slimību vai novērstu sliktu dūšu ceļojot).

Nimvastid nav atļauts lietot vienlaicīgi ar metoklopramīdu (zālēm, ko lieto, lai atvieglotu vai novērstu sliktu dūšu un vemšanu). Divu zāļu vienlaikus lietošana var izraisīt ekstremitāšu stīvumu un roku trīci.

Ja Nimvastid lietošanas laikā Jums izdara ķirurgiskas operācijas, pirms tam, kad Jums dos jebkāda veida anestēzijas līdzekļus, pastāstiet par to savam ārstam, jo anestēzijas laikā Nimvastid var pastiprināt dažu muskuļu relaksantu iedarbību.

Nimvastid lietojot vienlaikus ar bēta blokatoriem (tādas zāles kā atenolols, ko lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, stenokardiju un citas sirds slimības), jāievēro piesardzība. Divu zāļu vienlaikus lietošana var izraisīt tādas problēmas kā palēnināta sirdsdarbība (bradikardija), kas var novest līdz gābonim vai samaņas zudumam.

Ievērojet piesardzību, lietojot Nimvastid kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt Jūsu sirds ritmu vai sirds elektrisko sistēmu (QT intervāla pagarināšanās).

### **Grūtniecība, barošana ar krūti, fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat grūtniece, jāizvērtē Nimvastid lietošanas ieguvumi un iespējamā ietekme uz Jūsu nedzimušo bērnu. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Nimvastid terapijas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūsu ārsts pastāstīs Jums, vai Jūsu slimības dēļ Jūs varat droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nimvastid var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā,

kad palielina preparāta devu. Ja Jums ir reibonis vai esat miegains, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai veikt citas darbības, kam nepieciešama uzmanība.

### 3. Kā lietot Nimvastid

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsti Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### Kā uzsākt terapiju

Jūsu ārsti Jums pateiks, kāda Nimvastid deva Jums jālieto.

- Terapija parasti tiek sākta ar nelielu devu.
- Atkarīgi no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu, ārsti pakāpeniski palielinās devu.
- Augstākā deva, kas jālieto, ir pa 6,0 mg divas reizes dienā.

Jūsu ārsti regulāri pārbaudīs, vai zāles Jums iedarbojas. Šo zāļu lietošanas laikā Jūsu ārsti arī kontrolēs Jūsu ķermeņa masu.

Ja Jūs neesat lietojis Nimvastid vairāk kā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

#### Zāļu lietošana

- Informējiet savu aprūpes speciālistu, ka lietojat Nimvastid.
- Lai Jūsu zāles dotu labumu, tās jālieto katru dienu.
- Lietojiet Nimvastid divas reizes dienā, no rīta un vakarā, kopā ar pārtiku.
- Kapsulas jānorīj veselas, kopā ar dzērienu.
- Kapsulas nav atļauts atvērt vai sasmalcināt.

#### Ja esat lietojis Nimvastid vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis vairāk Nimvastid, nekā teikts, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Dažiem, cilvēkiem, kuri nejauši lietojuši pārāk daudz Nimvastid, radās slikta dūša, vemšana, caureja, augsts asinsspiediens un halucinācijas. Iespējama arī palēnināta sirds darbība un ģībonis.

#### Ja esat aizmirsis lietot Nimvastid

Ja konstatējat, ka esat aizmirsis ieņemt Nimvastid devu, pagaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zaļu lietošanu, jautājet ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nevēlamās blakusparādības Jums biežāk iespējamas šo zāļu lietošanas sākumā vai paaugstinot to devu. Parasti Jūsu organismam pierodot pie zālēm, nevēlamās blakusparādības pakāpeniski izzūd.

#### Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Apetītes zudums
- Gremošanas traucējumi, piemēram slikta dūša vai vemšana, caureja

#### Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Nemiers
- Svīšana
- Galvassāpes

- Grēmas
- Ķermēņa masas zudums
- Sāpes kuņģī
- Uzбудinājums
- Nogurums vai vājums
- Vispārējs savārgums
- Trīce vai apjukums
- Samazināta apetīte
- Nakts murgi

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Depresija
- Miega traucējumi
- Gībonis vai nejauši kritieni
- Jūsu aknu darbības traucējumi

**Reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1000 cilvēkiem)

- Sāpes krūšu kurvī
- Izsitumi, nieze
- Krampji (lēkmes)
- Čūlas kuņģī un zarnās

**Loti reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem)

- Augsts asinsspiediens
- Urīnceļu infekcijas
- Halucinācijas (redzēt nereālas lietas)
- Patoloģisks sirds ritms, piemēram, palēnināta vai paātrināta sirdsdarbība
- Kuņķa – zarnu trakta asiņošana – asinis izkārnījumos vai vēmekļu masā
- Aizkuņķa dziedzera iekaisums – simptomi ir spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā, bieži kopā ar nelabumu un vemšanu
- Parkinsona slimības pasliktinājums vai līdzīgu simptomu attīstība – piemēram, muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Smaga vemšana, kas var izraisīt barības vada plīsumu (savieno mutes dobumu ar kuņģi)
- Dehidratācija (liels šķidruma zudums)
- Aknu darbības traucējumi (dzeltena āda, acu baltumu dzelte, urīns kļūst tumšāks vai ir slikta dūša bez citiem iemesliem, vemšana, nogurums un apetītes/ēstgribas zudums)
- Agresivitāte, nemiera sajūta
- Neregulāra sirds darbība
- Pisa sindroms (stāvoklis, kas saistīts ar piespiedu muskuļu kontrakciju ar patoloģisku ķermēņa un galvas noliešanos uz vienu pusī)

**Pacienti ar Parkinsona slimības izraisītu demenci**

Šiem pacientiem dažas blakusparādības attīstās biežāk nekā pārējiem un var attīstīties arī citas blakusparādības:

**Loti bieži** (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Trīce
- Gībonis
- Nejauši kritieni

**Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Trauksme
- Nemiers
- Palēnināts un paātrināts sirds ritms
- Miega traucējumi

- Pastiprināta siekalu veidošanās un dehidratācija
- Neraksturīgi lēnas vai nekontrolētas kustības
- Parkinsona slimības pasliktinājums vai līdzīgu simptomu attīstība – piemēram, muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības un muskuļu vājums

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Neregulāra sirdsdarbība un apgrūtināta kustību kontrole

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Pisa sindroms (stāvoklis, kas saistīts ar piespiedu muskuļu kontrakciju ar patoloģisku ķermēņa un galvas noliešanos uz vienu pusī)

**Citas blakusparādības, kas novērotas pēc Nimvastid transdermālo plāksteru lietošanas, un kas var rasties arī pēc kapsulu lietošanas:**

**Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Drudzis
- Stiprs apjukums
- Urīna nesaturēšana (nespēja pietiekami saturēt urīnu)

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Hiperaktivitāte (paaugstināta aktivitāte, nemiers)

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas aplikācijas vietā, piemēram, čūlu veidošanās vai ādas iekaisums

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Nimvastid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājet farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**Ko Nimvastid satur**

- Aktīvā viela ir rivastigmīna hidrogēntartrāts.  
Katra Nimvastid kapsula satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg rivastigmīna.
- Citas sastāvdaļas Nimvastid 1,5 mg kapsulām ir mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze,

- koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts kapsulas saturā un titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un želatīns kapsulas apvalkā.
- Citas sastāvdaļas Nimvastid 3 mg, 4,5 mg un 6 mg kapsulām ir mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts kapsulas saturā un titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanas dzelzs oksīds (E172) un želatīns kapsulas apvalkā.

### **Nimvastid ārējais izskats un iepakojums**

Nimvastid 1,5 mg cietās kapsulas, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri, ir ar dzeltenu vāciņu un dzeltenu korpusu.

Nimvastid 3 mg cietās kapsulas, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri, ir ar oranžu vāciņu un oranžu korpusu.

Nimvastid 4,5 mg cietās kapsulas, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri, ir ar sarkanbrūnu vāciņu un sarkanbrūnu korpusu.

Nimvastid 6 mg cietās kapsulas, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri, ir ar sarkanbrūnu vāciņu un oranžu korpusu.

Blisteri (PVH/PVDH/alumīnija folija): kārbiņā 14 (tikai 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 vai 112 cietās kapsulas.

ABPE konteiners: pieejamas 200 vai 250 cietās kapsulas kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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**

KRKA 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

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

**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

**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)

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu/>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs  
Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs  
Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs  
Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs  
rivastigminum**

### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nimvastid un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nimvastid lietošanas
3. Kā lietot Nimvastid
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nimvastid
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Nimvastid un kādam nolūkam to lieto

Nimvastid aktīvā viela ir rivastigmīns.

Rivastigmīns pieder zāļu grupai, ko sauc par holīnesterātes inhibitoriem. Pacientiem ar Alcheimera slimību vai Parkinsona slimības izraisītu demenci galvas smadzenēs iet bojā noteikta tipa nervu šūnas, kā rezultātā pazeminās neirotransmitera acetilholīna (viela, kas ļauj nervu šūnām sazināties savā starpā) līmenis. Rivastigmīns darbojas, bloķējot enzīmus, kas noārda acetilholīnu: acetilholīnesterāzi un butirilholīnesterāzi. Bloķējot šos enzīmus, Nimvastid ļauj galvas smadzenēs paaugstināties acetilholīna līmenim, tādējādi palīdzot samazināt Alcheimera slimības un Parkinsona slimības izraisītās demences simptomus.

Nimvastid lieto terapijai pieaugušiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu Alcheimera slimību - progresējošiem galvas smadzeņu darbības traucējumiem, kas pakāpeniski ietekmē atmiņu, prāta spējas un uzvedību. Kapsulas un mutē disperģējamās tabletēs var arī lietot demences terapijai pieaugušiem pacientiem ar Parkinsona slimību.

### 2. Kas Jums jāzina pirms Nimvastid lietošanas

#### Nelietojiet Nimvastid šādos gadījumos

- ja Jums ir alergijapret rivastigmīnu (Nimvastid aktīvo vielu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir ādas reakcijas, kas izplatās tālāk par plākstera robežām, ja pastiprinās vietējās reakcijas (piemēram, čūlas, pastiprināts ādas iekaisums, tūska) un, ja 48 stundu laikā pēc transdermālā plākstera noņemšanas stāvoklis neuzlabojas.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nelietojiet Nimvastid.

#### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nimvastid lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, piemēram, neregulāra vai lēna sirds darbība, QTc intervāla pagarināšanās, QTc intervāla pagarināšanās ģimenes anamnēzē, *torsade*

- *de pointes* vai bijis zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi aktīva kuņķa čūla;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši urinēšanas traucējumi;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši krampji;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi astma vai smaga elpošanas ceļu slimība;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi traucēta nieru darbība;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijusi traucēta aknu darbība;
- ja Jums ir trīce;
- ja Jums ir maza ķermeņa masa;
- ja Jums attīstās kuņķa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša (slikta pašajūta), vemšana un caureja. Ilgstošas vemšanas vai caurejas gadījumā Jums var attīstīties dehidratācija (liels šķidruma zudums no organisma).

Ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums, iespējams, ka ārstam šo zāļu lietošanas laikā vajadzēs Jūs novērot rūpīgāk.

Ja Jūs neesat lietojis Nimvastid vairāk kā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Nimvastid nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā Alcheimera slimības ārstēšanai.

### **Citas zāles un Nimvastid**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nimvastid nav atļauts lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru iedarbība ir līdzīga Nimvastid. Nimvastid var mijiedarboties ar antiholīnergiskajiem līdzekļiem (zālēm, ko lieto, lai atvieglotu krampjus un spazmas vēderā, ārstētu Parkinsona slimību vai novērstu sliktu dūšu ceļojot).

Nimvastid nav atļauts lietot vienlaicīgi ar metoklopramīdu (zālēm, ko lieto, lai atvieglotu vai novērstu sliktu dūšu un vemšanu). Divu zāļu vienlaikus lietošana var izraisīt ekstremitāšu stīvumu un roku trīci.

Ja Nimvastid lietošanas laikā Jums izdara ķirurgiskas operācijas, pirms tam, kad Jums dos jebkāda veida anestēzijas līdzekļus, pastāstiet par to savam ārstam, jo anestēzijas laikā Nimvastid var pastiprināt dažu muskuļu relaksantu iedarbību.

Nimvastid lietojot vienlaikus ar bēta blokatoriem (tādas zāles kā atenolols, ko lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, stenokardiju un citas sirds slimības), jāievēro piesardzība. Divu zāļu vienlaikus lietošana var izraisīt tādas problēmas kā palēnināta sirdsdarbība (bradikardija), kas var novest līdz gābonim vai samaņas zudumam.

Ievērojet piesardzību, lietojot Nimvastid kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt Jūsu sirds ritmu vai sirds elektrisko sistēmu (QT intervāla pagarināšanās).

### **Grūtniecība, barošana ar krūti, fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat grūtniece, jāizvērtē Nimvastid lietošanas ieguvumi un iespējamā ietekme uz Jūsu nedzimušo bērnu. Rivastigmīnu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Nimvastid terapijas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūsu ārsts pastāstīs Jums, vai Jūsu slimības dēļ Jūs varat droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nimvastid var izraisīt reiboņus un miegainību, galvenokārt terapijas sākumā vai laikā,

kad palielina preparāta devu. Ja Jums ir reibonis vai esat miegains, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai veikt citas darbības, kam nepieciešama uzmanība.

#### **Nimvastid satur sorbītu (E420).**

*Nimvastid 1,5 mg mutē disperģējamās tabletēs:* Šīs zāles satur 0,00525 mg sorbīta katrā 1,5 mg mutē disperģējamā tabletē.

*Nimvastid 3 mg mutē disperģējamās tabletēs:* Šīs zāles satur 0,0105 mg sorbīta katrā 3 mg mutē disperģējamā tabletē.

*Nimvastid 4,5 mg mutē disperģējamās tabletēs:* Šīs zāles satur 0,01575 mg sorbīta katrā 4,5 mg mutē disperģējamā tabletē.

*Nimvastid 6 mg mutē disperģējamās tabletēs:* Šīs zāles satur 0,021 mg sorbīta katrā 6 mg mutē disperģējamā tabletē.

### **3. Kā lietot Nimvastid**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārststs Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### **Kā uzsākt terapiju**

Jūsu ārststs Jums pateiks, kāda Nimvastid deva Jums jālieto.

- Terapija parasti tiek sākta ar nelielu devu.
- Atkarīgi no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu, ārststs pakāpeniski palielinās devu.
- Augstākā deva, kas jālieto, ir pa 6,0 mg divas reizes dienā.

Jūsu ārststs regulāri pārbaudīs, vai zāles Jums iedarbojas. Šo zāļu lietošanas laikā Jūsu ārststs arī kontrolēs Jūsu ķermeņa masu.

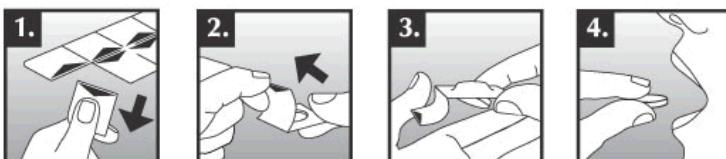
Ja Jūs neesat lietojis Nimvastid vairāk kā trīs dienas, nelietojiet nākamo devu pirms neesat aprunājies ar savu ārstu.

#### **Zāļu lietošana**

- Informējiet savu aprūpes speciālistu, ka lietojat Nimvastid.
- Lai Jūsu zāles dotu labumu, tās jālieto katru dienu.
- Lietojiet Nimvastid divas reizes dienā – kopā ar rīta un vakara ēdienreizi. Pirms tabletēs lietošanas Jūsu mutei jābūt tukšai.

Nimvastid mutē šķīstošās tabletēs ir trauslas. Izspiest tās caur blistera iepakojuma foliju nav atļauts, jo tas var tableti sabojāt. Neaiztieciet tabletēs ar slapjām rokām, jo tabletēs var sadalīties. Tableti no iepakojuma izņem šādi:

1. Turot blistera plāksnīti aiz malām, vieglām kustībām noplēšot gar perforēto līniju, atdaliet vienu blistera šūnu no pārējās plāksnītes;
2. Paceliet uz augšu folijas malu un to pilnīgi noplēsiet;
3. Izkratiet tableti saujā;
4. Tiklīdz tablete ir izņemta no iepakojuma, uzlieciet to uz mēles.



Dažu sekunžu laikā tablete mutē sāk sadalīties un pēc tam to var norīt bez ūdens. Pirms tabletēs uzlikšanas uz mēles mutei jābūt tukšai.

#### **Ja esat lietojis Nimvastid vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat ieņēmis vairāk Nimvastid, nekā teikts, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Dažiem, cilvēkiem, kuri nejauši lietojuši pārāk daudz Nimvastid,

radās slikta dūša, vemšana, caureja, augsts asinsspiediens un halucinācijas. Iespējama arī palēnināta sirds darbība un ģībonis.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Nimvastid**

Ja konstatējat, ka esat aizmirsis ieņemt Nimvastid devu, pagaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nevēlamās blakusparādības Jums biežāk iespējamas šo zāļu lietošanas sākumā vai paaugstinot to devu. Parasti Jūsu organismam pierodot pie zālēm, nevēlamās blakusparādības pakāpeniski izzūd.

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Apetītes zudums
- Gremošanas traucējumi, piemēram slikta dūša vai vemšana, caureja

**Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Nemiers
- Svīšana
- Galvassāpes
- Grēmas
- Ķermeņa masas zudums
- Sāpes kuņģī
- Uzbudinājums
- Nogurums vai vājums
- Vispārējs savārgums
- Trīce vai apjukums
- Samazināta apetīte
- Nakts murgi

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Depresija
- Miega traucējumi
- Ģībonis vai nejauši kritieni
- Jūsu aknu darbības traucējumi

**Reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1000 cilvēkiem)

- Sāpes krūšu kurvī
- Izsitumi, nieze
- Krampji (lēkmes)
- Čūlas kuņģī un zarnās

**Ļoti reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem)

- Augsts asinsspiediens
- Urīnceļu infekcijas
- Halucinācijas (redzēt nereālas lietas)
- Patoloģisks sirds ritms, piemēram, palēnināta vai paātrināta sirdsdarbība
- Kuņķa – zarnu trakta asinošana – asinis izkārnījumos vai vēmekļu masā
- Aizkuņķa dziedzera iekaisums – simptomi ir spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā, bieži kopā ar nelabumu un vemšanu
- Parkinsona slimības pasliktinājums vai līdzīgu simptomu attīstība – piemēram, muskuļu

stīvums, apgrūtinātas kustības

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Smaga vemšana, kas var izraisīt barības vada plīsumu (savieno mutes dobumu ar kuņģi)
- Dehidratācija (liels šķidruma zudums)
- Aknu darbības traucējumi (dzeltena āda, acu baltumu dzelte, urīns kļūst tumšāks vai ir slikta dūša bez citiem iemesliem, vemšana, nogurums un apetītes/ēstgribas zudums)
- Agresivitāte, nemiera sajūta
- Neregulāra sirds darbība
- Pisa sindroms (stāvoklis, kas saistīts ar piespiedu muskuļu kontrakciju ar patoloģisku ķermeneņu un galvas noliekšanos uz vienu pusī)

**Pacienti ar Parkinsona slimības izraisītu demenci**

Šiem pacientiem dažas blakusparādības attīstās biežāk nekā pārējiem un var attīstīties arī citas blakusparādības:

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Trīce
- Ģībonis
- Nejausi kritieni

**Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Trauksme
- Nemiers
- Palēnināts un paātrināts sirds ritms
- Miega traucējumi
- Pastiprināta siekalu veidošanās un dehidratācija
- Neraksturīgi lēnas vai nekontrolētas kustības
- Parkinsona slimības paslīktinājums vai līdzīgu simptomu attīstība – piemēram, muskuļu stīvums, apgrūtinātas kustības un muskuļu vājums

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Neregulāra sirdsdarbība un apgrūtināta kustību kontrole

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Pisa sindroms (stāvoklis, kas saistīts ar piespiedu muskuļu kontrakciju ar patoloģisku ķermeneņu un galvas noliekšanos uz vienu pusī)

**Citas blakusparādības, kas novērotas pēc rivastigmīna transdermālo plāksteru lietošanas, un kas var rasties arī pēc disperģējamo tablešu lietošanas:**

**Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Drudzis
- Stiprs apjukums
- Urīna nesaturēšana (nespēja pietiekami saturēt urīnu)

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Hiperaktivitāte (paaugstināta aktivitāte, nemiers)

**Nav zināmi** (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas aplikācijas vietā, piemēram, čūlu veidošanās vai ādas iekaisums

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

**Zinošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas

arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Nimvastid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Nimvastid satur

- Aktīvā viela ir rivastigmīna hidrogēntartrāts.  
Katra Nimvastid mutē disperģējamā tablete satur rivastigmīna hidrogēntartrātu, kas atbilst 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg rivastigmīna.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, krūzmētras aromatizētājs (piparmētras ēteriskā eļļa, kukurūzas maltodekstrīns), piparmētras aromatizētājs (maltodekstrīns, arābijas gumija, sorbīts (E420), lauku mētras lapu eļļa, L-mentols), krospovidons, kalcija silikāts, magnija stearāts. Skatīt 2. punktu "Nimvastid satur sorbītu (E420)".

### Nimvastid ārējais izskats un iepakojums

Mutē disperģējamās tabletēs ir apaļas un baltas tabletēs.

Perforēts blisteris ar vienu devu kontūrligzdā (OPA/Al/PVH folija un PET/Al noplēšama folija):  
14 x 1 (tikai 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 vai 112 x 1 tablete kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### 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

KRKA 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 ΕΠΙΕ  
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

**Kύπρος**  
KI.PA. (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)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.