

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Nimvastid<sup>®</sup>, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Δ

Nimvastid<sup>®</sup>, 3 mg, kapsule, tvrde

Δ

Nimvastid<sup>®</sup>, 4,5 mg, kapsule, tvrde

Δ

Nimvastid<sup>®</sup>, 6 mg, kapsule, tvrde

INN: rivastigmin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Nimvastid, 1,5 mg, kapsule, tvrde:* Jedna kapsula, tvrda sadrži 1,5 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

*Nimvastid, 3 mg, kapsule, tvrde:* Jedna kapsula, tvrda sadrži 3 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

*Nimvastid, 4,5 mg, kapsule, tvrde:* Jedna kapsula, tvrda sadrži 4,5 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

*Nimvastid, 6 mg, kapsule, tvrde:* Jedna kapsula, tvrda sadrži 6 mg rivastigmina u obliku rivastigminhidrogentartarata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

*Nimvastid, 1,5 mg, kapsule, tvrde:* Beo do skoro beo prašak u kapsuli sa žutim telom i žutom kapom.

*Nimvastid, 3 mg, kapsule, tvrde:* Beo do skoro beo prašak u kapsuli sa narandžastim telom i narandžastom kapom.

*Nimvastid, 4,5 mg, kapsule, tvrde:* Beo do skoro beo prašak u kapsuli sa smeđecrvenim telom i smeđecrvenom kapom.

*Nimvastid, 6 mg, kapsule, tvrde:* Beo do skoro beo prašak u kapsuli sa narandžastim telom i smeđecrvenom kapom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija blage do umereno teške Alchajmerove demencije.

Simptomatska terapija blage do umereno teške demencije kod pacijenata sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću.

## 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da otpočne i nadgleda lekar koji ima iskustva u dijagnostikovanju i terapiji Alchajmerove demencije ili demencije povezane sa Parkinsonovom bolešću. Dijagnoza treba da bude postavljena u skladu sa aktuelnim smernicama. Terapiju rivastigminom treba započeti samo ako postoji negovatelj koji će redovno nadzirati da li pacijent uzima ovaj lek.

### Doziranje

Rivastigmin se primenjuje dva puta na dan, tokom jutarnjeg i večernjeg obroka. Kapsule treba progutati cele.

### Početa doza

1,5 mg dva puta na dan.

### Titiranje doze

Početa doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ova doza dobro podnosi posle najmanje dve nedelje terapije, doza se može povećati na 3 mg dva puta na dan. Sledeće povećanje doze na 4,5 mg, pa na 6 mg dva puta na dan treba da bude zasnovano na dobroj podnošljivosti trenutne doze i može se razmotriti nakon najmanje dve nedelje terapije tom dozom.

Ako se kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću tokom terapije uoče neželjene reakcije (npr. mučnina, povraćanje, abdominalni bol ili gubitak apetita), smanjenje telesne mase ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma (npr. tremor), ove neželjene reakcije mogu da se izbegnu izostavljanjem jedne ili više doza. Ako neželjene reakcije potraju, dnevnu dozu treba privremeno smanjiti na prethodnu dozu koju je pacijent prethodno dobro podnosio ili se terapija može prekinuti.

### Doza održavanja

Efektivna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan; da bi se postigla maksimalna terapijska korist, kod pacijenta treba održavati najveću dozu koju dobro podnosi. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta na dan.

Terapija održavanja se može nastaviti sve dok postoji terapijska korist za pacijenta.

Zato kliničku korist rivastigmina treba redovno ponovo procenjivati, posebno kod pacijenata koji su na terapiji dozama manjim od 3 mg dva puta na dan. Ako se, posle 3 meseca terapije dozom održavanja, stopa smanjenja simptoma demencije kod pacijenata ne izmeni u zadovoljavajućoj meri, terapiju treba prekinuti. Prekid terapije treba razmotriti i kada više ne postoje dokazi terapijskog dejstva leka.

Ne može se predvideti individualni odgovor na rivastigmin. Međutim, bolji efekat terapije je uočen kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti sa umerenom demencijom. Slično tome, veći efekat je primećen kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti sa vizuelnim halucinacijama (videti odeljak 5.1).

Terapijski efekat nije ispitivan u placebo kontrolisanim ispitivanjima dužim od 6 meseci.

### Ponovno započinjanje terapije

Ako se terapija prekine duže od tri dana, treba je ponovo započeti sa 1,5 mg dva puta na dan. Titiranje doze treba obaviti kako je već opisano.

### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Međutim, zbog veće izloženosti kod ovih pacijenata, preporuke su da se doziranje titrira prema individualnoj podnošljivosti koju treba pažljivo pratiti, jer se kod pacijenata sa klinički značajnim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre mogu javiti dozno zavisne neželjene reakcije. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani međutim, rivastigmin se može primeniti kod ove populacije pacijenata pod uslovom da se redovno prate (videti odeljak 4.4 i 5.2).

## Pedijatrijska populacija

Primena leka Nimvastid nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji u terapiji Alchajmerove bolesti.

### **4.3. Kontraindikacije**

Primena ovog leka je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na aktivnu supstancu rivastigmin, druge derivate karbamata ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Prethodna anamneza reakcija na mestu primene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis prilikom primene flastera sa rivastigminom (videti odeljak 4.4).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Incidenca i težina neželjenih reakcija generalno se povećavaju sa većim dozama. Ako se terapija prekine na duže od tri dana, treba je ponovo započeti sa 1,5 mg dva puta na dan, kako bi se smanjila mogućnost pojave neželjenih reakcija (npr. povraćanja).

Prilikom primene flastera sa rivastigminom mogu se javiti reakcije na koži na mestu primene i one su po intenzitetu obično blage ili umerene. Ove reakcije same po sebi nisu indikacija preosetljivosti. Međutim, primena flastera sa rivastigminom može dovesti do pojave alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Na alergijski kontaktni dermatitis treba posumnjati ako se reakcije na mestu primene prošire preko dimenzija flastera, ako postoji dokaz za intenzivniju lokalnu reakciju (npr. povećanje eritema, edema, papula, vezikula) i ako se simptomi ne povuku značajno u roku od 48 sati posle uklanjanja flastera. U tim slučajevima terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.3).

Pacijente, kod kojih se javle reakcije na mestu primene koje ukazuju na alergijski kontaktni dermatitis na flaster sa rivastigminom, a kojima i dalje treba terapija rivastigminom, treba prebaciti na oralni rivastigmin samo posle negativnog nalaza na alergijskom testu i pod strogim medicinskim nadzorom. Može se desiti da neki pacijenti koji su preosetljivi na rivastigmin usled izlaganja flasteru sa rivastigminom, možda neće moći da uzimaju rivastigmin ni u jednom obliku.

U postmarketinškom periodu zabeleženi su i retki slučajevi pacijenata koji su imali alergijski dermatitis (diseminovan) kada se primenjivao rivastigmin bez obzira na način primene (oralno, transdermalno). U tim slučajevima, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.3).

Pacijenti i negovatelji treba da dobiju odgovarajuća uputstva.

Titriranje doze: Neželjene reakcije (npr. hipertenzija i halucinacije kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom i pogoršanjem ekstrapiramidalnih simptoma, posebno tremora, kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću) uočene su ubrzo posle povećanja doze. Ove neželjene reakcije mogu reagovati na smanjenje doze leka. U ostalim slučajevima, terapija rivastigminom je bila prekinuta (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje i dijareja su dozno-zavisni i mogu se javiti naročito na početku terapije i/ili pri povećavanju doze (videti odeljak 4.8). Ove neželjene reakcije javljaju se češće kod žena. Pacijenti koji pokazuju znake ili simptome dehidracije usled produženog povraćanja ili dijareje, mogu se zbrinuti intravenskom infuzijom tečnosti i smanjenjem doze ili prekidom terapije, ako se ovi znaci ili simptomi odmah prepoznaju i leče. Dehidracija može biti povezana sa ozbiljnim ishodima.

Kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću moguć je gubitak telesne mase. Primena inhibitora holinesteraze, uključujući i rivastigmin, dovodi se u vezu sa gubitkom telesne mase kod ovih pacijenata. Tokom terapije potrebno je kontrolisati telesnu masu pacijenata.

U slučaju teškog povraćanja povezanog s terapijom rivastigminom, doze se moraju prilagoditi u skladu s preporukama iz odeljka 4.2. Neki slučajevi teškog povraćanja bili su povezani sa rupturom ezofagusa (videti odeljak 4.8). Izgleda da se takvi događaji javljaju naročito posle povećanja doze ili posle primene velikih doza rivastigmina.

Rivastigmin može uzrokovati nastanak bradikardije što predstavlja faktor rizika za pojavu *torsade de pointes*, pretežno kod pacijenata sa postojećim faktorima rizika. Oprez se savetuje kod pacijenata sa većim rizikom od pojave *torsade de pointes*; npr. kod onih sa nekompenzovanom srčanom insuficijencijom, nedavnim infarktom miokarda, bradiaritmijama, predispozicijom za hipokalemiju ili hipomagnezemiju, ili pri istovremenoj primeni sa lekovima za koje se zna da izazivaju produženje QT intervala i/ili *torsade de pointes* (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Mora se obratiti pažnja prilikom primene rivastigmina kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa ili sa poremećajima sprovođenja (sino-atrijalni blok, atrio-ventrikularni blok) (videti odeljak 4.8).

Rivastigmin može izazvati povećanu sekreciju želudačne kiseline. Treba obratiti pažnju prilikom lečenja pacijenata sa aktivnim gastričnim ili duodenalnim ulkusom odnosno kod pacijenata s predispozicijama za ova stanja.

Inhibitore holinesteraze treba pažljivo propisivati pacijentima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Holinomimetici mogu indukovati ili pogoršati urinarnu opstrukciju i konvulzije. Potreban je oprez prilikom lečenja pacijenata sa predispozicijama za takva oboljenja.

Primena rivastigmina kod pacijenata sa teškom demencijom usled Alchajmerove bolesti ili povezanom sa Parkinsonovom bolešću, drugim tipovima demencije ili drugim tipovima poremećaja pamćenja (npr. smanjenje kognitivnih sposobnost povezano sa godinama) nije ispitivana i stoga se njeno primena ne preporučuje kod ovih grupa pacijenata.

Kao i drugi holinomimetici, rivastigmin može pogoršati ili indukovati ekstrapiramidalne simptome. Pogoršanje (uključujući bradikineziju, diskineziju, poremećaj hoda) i povećanje incidence ili težine tremora uočeno je kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću (videti odeljak 4.8). Ovi događaji doveli su do obustave terapije rivastigminom u nekim slučajevima (npr. obustava zbog tremora kod 1,7% pacijenata na rivastigminu u odnosu na 0% na placebo). Za ove neželjene reakcije preporučuje se kliničko praćenje pacijenta.

#### Posebne populacije

Kod pacijenata sa klinički značajnim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre može se ispoljiti više neželjenih reakcija (videti odeljke 4.2 i 5.2). Moraju se pažljivo pratiti preporuke za doziranje i titraciju doze u skladu sa individualnom podnošljivošću. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani. Međutim, u ovoj grupi pacijenata može se primenjivati lek Nimvastid, ali je pažljivo praćenje neophodno.

Kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 50 kg može se ispoljiti više neželjenih reakcija i postoji veća verovatnoća da će biti potrebno obustava terapije zbog neželjenih reakcija.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Kao inhibitor holinesteraze, rivastigmin može pojačati dejstva mišićnih relaksanasa tipa sukcinilholina tokom anestezije. Preporučuje se oprez pri izboru anestetika. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagođavanje doze ili privremeno obustavljanje terapije.

Obzirom na njegova farmakodinamska dejstva i moguća aditivna dejstva, rivastigmin ne treba davati istovremeno sa drugim holinomimeticima. Rivastigmin može uticati na dejstvo antiholinergičkih lekova (npr. oksibutinin, tolterodin).

Aditivna dejstva koja dovode do bradikardije (koja može rezultovati sinkopom) prijavljena su pri kombinovanoj primeni različitih beta-blokatora (uključujući atenolol) i rivastigmina. Za kardiovaskularne beta-blokatore se očekivalo da budu povezani sa najvećim rizikom, ali zabeleženi su slučajevi i kod pacijenata koji su koristili druge beta-blokatore. Stoga, potreban je oprez kada se rivastigmin kombinuje sa beta-blokatorima i drugim lekovima koji dovode do bradikardije (npr. antiaritmici iz grupe III, antagonisti kalcijumskih kanala, glikozidi digitalisa, pilokarpin).

Obzirom da bradikardija predstavlja faktor rizika za pojavu *torsades de pointes*, kombinovanu primenu rivastigmina sa lekovima koji mogu da indukuju nastanak *torsades de pointes*, kao što su antipsihotici, npr. neki fenotiazini (hlorpromazin, levomepromazin), benzamidi (sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, veraliprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, cisaprid, citalopram, difemanil, eritromicin (primenjen intravenski), halofantrin, mizolastin, metadon, pentamidin i moksifloksacin, treba pažljivo pratiti, a može biti potrebno i kliničko praćenje (EKG).

Nije uočena farmakokinetička interakcija između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina u studijama na zdravim dobrovoljcima. Primena rivastigmina ne utiče na povećanje protrombinskog vremena indukovanog varfarinom. Nisu uočena neželjena dejstva na srčanu provodljivost posle istovremene primene digoksina i rivastigmina.

Uzimajući u obzir metabolizam rivastigmina, malo su verovatne metaboličke interakcije sa ostalim lekovima, iako rivastigmin može inhibirati metabolizam drugih supstanci ostvaren posredstvom butirilholinesteraze.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Kod gravidnih životinja, rivastigmin i/ili metaboliti prolaze placentu. Nije poznato da li se ovo dešava i kod ljudi. Za rivastigmin nema kliničkih podataka o izloženosti tokom trudnoće. U perinatalnim/postnatalnim studijama na pacovima, uočeno je produženo vreme gestacije. Rivastigmin ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ukoliko je jasno neophodno.

##### Dojenje

Kod životinja rivastigmin se izlučuje u mleko. Nije poznato da li se rivastigmin izlučuje u majčino mleko. Zbog toga, žene koje su na terapiji rivastigminom ne treba da doje.

##### Plodnost

Nisu zabeležena neželjena dejstva rivastigmina na plodnost ili reproduktivnu funkciju kod pacova (videti odeljak 5.3). Dejstva rivastigmina na plodnost kod ljudi su nepoznata.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Alchajmerova bolest može dovesti do postepenog smanjenja sposobnosti upravljanja vozilima ili narušiti sposobnost rukovanja mašinama. Štaviše, rivastigmin može da izazove vrtoglavicu i somnolenciju, uglavnom na početku terapije ili prilikom povećanja doze. Kao posledica toga, rivastigmin ima mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Stoga, lekar treba rutinski da procenjuje sposobnost pacijenata sa demencijom koji je na terapiji rivastigminom, za nastavak upravljanja vozilima ili rukovanja složenim mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su gastrointestinalne, uključujući mučninu (38%) i povraćanje (23%), naročito tokom titracije. U kliničkim studijama je utvrđeno da su žene podložnije gastrointestinalnim neželjenim reakcijama i gubitku telesne mase, od muškaraca.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u Tabeli 1 i Tabeli 2 navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeće neželjene reakcije, navedene u Tabeli 1, prikupljene su kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom lečenom rivastigminom.

**Tabela 1**

<b>Infekcije i infestacije</b> Veoma retko	Urinarna infekcija
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b> Veoma često Često Nepoznato	Anoreksija Smanjen apetit Dehidriratacija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> Često Često Često Često Povremeno Povremeno Veoma retko Nepoznato	Noćne more Agitacija Konfuzija Anksioznost Insomnija Depresija Halucinacije Agresija, nemir
<b>Poremećaji nervnog sistema</b> Veoma često Često Često Često Povremeno Retko Veoma retko	Vrtoglavica Glavobolja Somnolencija Tremor Sinkopa Konvulzije Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući pogoršanje Parkinsonove bolesti)
<b>Kardiološki poremećaji</b> Retko Veoma retko Nepoznato	Angina pectoris Srčana aritmija (npr. bradikardija, atrio-ventrikularni blok, atrijalna fibrilacija i tahikardija) Sindrom bolesnog sinusa
<b>Vaskularni poremećaji</b> Veoma retko	Hipertenzija

<b>Gastrointestinalni poremećaji</b> Veoma često Veoma često Veoma često Često Retko Veoma retko Veoma retko Nepoznato	Mučnina Povraćanje Dijareja Abdominalni bol i dispepsija Gastrični i duodenalni ulkusi Gastrointestinalna hemoragija Pankreatitis Pojedini slučajevi teškog povraćanja bili su povezani sa rupturom ezofagusa (videti odeljak 4.4).
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b> Povremeno Nepoznato	Porast vrednosti rezultata funkcionalnih testova jetre Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Često Retko Nepoznato	Hiperhidroza Osip Pruritus, alergijski dermatitis (diseminovan)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b> Često Često Povremeno	Umor i astenija Malaksalost Pad
<b>Ispitivanja</b> Često	Gubitak telesne mase

Tabela 2 prikazuje neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću lečenom rivastigmin kapsulama.

**Tabela 2**

<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b> Često Često	Smanjen apetit Dehidriratacija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> Često Često Često Često Često Nepoznato	Insomnija Anksioznost Nemir Halucinacije, vizuelne Depresija Agresija
<b>Poremećaji nervnog sistema</b> Veoma često Često Često Često Često Često Često Često Često Često Povremeno	Tremor Vrtoglavica Somnolencija Glavobolja Parkinsonova bolest (pogoršanje) Bradikinezija Diskinezija Hipokinezija Rigidnost sa fenomenom zupčanika (Negroov fenomen) Distonija
<b>Kardiološki poremećaji</b> Često Povremeno Povremeno Nepoznato	Bradikardija Atrijalna fibrilacija Atrio-ventrikularni blok Sindrom bolesnog sinusa

<b>Vaskularni poremećaji</b> Često Povremeno	Hipertenzija Hipotenzija
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b> Veoma često Veoma često Često Često Često	Mučnina Povraćanje Dijareja Abdominalni bol i dispepsija Hipersekrecija salive
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b> Nepoznato	Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Često Nepoznato	Hiperhidroza Alergijski dermatitis (diseminovan)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b> Veoma često Često Često Često	Pad Umor i astenija Poremećaj hoda Parkinsonski hod

U Tabeli 3 navode se broj i procenat pacijenata iz posebne 24-nedeljne kliničke studije sprovedene sa rivastigminom kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću sa unapred definisanim neželjenim događajima koji mogu predstavljati pogoršanje simptoma parkinsonizma.

**Tabela 3**

<b>Unapred definisani neželjeni događaji koji mogu biti predstavljati pogoršanje simptoma parkinsonizma kod pacijenata sa demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću</b>	<b>Rivastigmin n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Ukupan broj pacijenata uključenih u studiju	362 (100)	179 (100)
Ukupan broj pacijenata sa unapred definisanim neželjenim događajem/događajima	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Pad	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinsonova bolest (pogoršanje)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersekrecija salive	5 (1,4)	0
Diskinezija	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizam	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokinezija	1 (0,3)	0
Poremećaj pokreta	1 (0,3)	0
Bradikinezija	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonija	3 (0,8)	1 (0,6)
Poremećaj hoda	5 (1,4)	0
Rigidnost mišića	1 (0,3)	0
Poremećaj ravnoteže	3 (0,8)	2 (1,1)
Muskuloskeletna ukočenost	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorička disfunkcija	1 (0,3)	0

Prijavljivanje neželjenih reakcija



Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nije bila povezana ni sa kakvim kliničkim znacima ili simptomima i skoro svi pacijenti su nastavili terapiju rivastigminom 24 sata nakon predoziranja.

Prijavljena je holinergička toksičnost sa muskarinskim simptomima koji su primećeni kod umereno teških trovanja poput mioze, naleta crvenila, digestivnih poremećaja uključujući abdominalni bol, mučninu, povraćanje i dijareju, bradikardije, bronhospazma i povećanog izlučivanja bronhijalnog sekreta, hiperhidroze, nevoljnog uriniranja i/ili defekacije, lakrimacije, hipotenzije i hipersekrecije salive.

U težim slučajevima može doći do pojave nikotinskih efekata poput mišićne slabosti, fascikulacija, konvulzija i respiratornog zastoja sa mogućim smrtnim ishodom.

Dodatno, u post-marketinškom periodu, prijavljivani su slučajevi vrtoglavice, tremora, glavobolje, somnolencije, stanja konfuzije, hipertenzije, halucinacija i malaksalosti.

### Terapija

Obzirom na poluvreme eliminacije rivastigmina u plazmi od oko 1 sat i dužine inhibicije acetilholinesteraze od oko 9 sati, preporučuje se da se u slučajevima asimptomatskog predoziranja ne primenjuju dalje doze rivastigmina u naredna 24 sata. Kod predoziranja praćenog teškom mučninom i povraćanjem treba razmotriti primenu antiemetika. Za druge neželjene reakcije po potrebi treba primeniti simptomatsku terapiju.

Kod masivnog predoziranja može se primeniti atropin. Preporučuje se početna doza od 0,03 mg/kg intravenskog atropin-sulfata, dok naredne doze zavise od kliničkog odgovora. Ne preporučuje se primena skopolamina kao antidota.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Psihoanaleptici; Antiholinesteraze

**ATC šifra:** N06DA03

Rivastigmin je inhibitor acetil- i butirilholinesteraze karbamatnog tipa, za koji se smatra da olakšava holinergičku neurotransmisiju tako što usporava degradaciju acetilholina koji oslobađaju funkcionalno neizmenjeni holinergički neuroni. Stoga, rivastigmin može imati povoljno dejstvo na holinergički posredovane kognitivne deficite kod demencije povezane sa Alchajmerovom i Parkinsonovom bolešću.

Rivastigmin u interakciji sa svojim ciljnim enzimima stvara kompleks kovalentnih veza koji privremeno inaktivira enzime. Kod zdravih mladih muškaraca, oralna doza od 3 mg smanjuje aktivnost acetilholinesteraze (AChE) u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) za oko 40% u prvih 1,5 sati posle primene. Aktivnost enzima se vraća na početnu vrednost oko 9 sati nakon što se dostigne maksimalno inhibitoryno dejstvo. Kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću, inhibicija AChE u cerebrospinalnoj tečnosti rivastigminom bila je dozno zavisna kod primene doza do 6 mg dva puta na dan, što je bila najviša ispitivana doza. Inhibicija aktivnosti butirilholinesteraze u cerebrospinalnoj tečnosti kod 14 pacijenata sa Alchajmerovom bolešću lečenih rivastigminom bila je slična inhibiciji AChE.

#### Kliničke studije kod Alchajmerove demencije

Efikasnost rivastigmina je bila utvrđena primenom tri nezavisne skale za procenu, specifične za određeno područje, koje su procenjivane u periodičnim intervalima tokom 6-mesečnih perioda terapije.

Te skale su ADAS-Cog (engl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, Skala procene Alchajmerove bolesti – kognitivna podskala, merilo kognitivnih funkcija), CIBIC-Plus (engl. *Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, sveobuhvatna globalna procena pacijenta od strane lekara koja uključuje podatke dobijene od negovatelja) i PDS (engl. *Progressive Deterioration Scale*, procena svakodnevnih aktivnosti koju daje negovatelj, a koja obuhvata ličnu higijenu, hranjenje, oblačenje, poslove vezane za domaćinstvo kao što je kupovina, očuvanje sposobnosti orijentisanja u okruženju i uključivanje u aktivnosti koje se odnose na finansije, itd.).

Pacijenti koji su ispitivani imali su MMSE (engl. *Mini-Mental State Examination* – kratki pregled mentalnog stanja) skor od 10-24.

U Tabeli 4 dole ispod, prikazani su rezultati za one pacijente koji su imali klinički relevantan odgovor; rezultati su objedinjeni iz dve studije sa fleksibilnim dozama, od tri pivotalna 26-nedeljne multicentrične studije sprovedene kod pacijenata sa blagom do umereno teškom Alchajmerovom demencijom. Klinički značajno poboljšanje u ovim studijama je bilo definisano unapred, kao poboljšanje od najmanje 4 poena na ADAS-Cog skali, poboljšanje na CIBIC-Plus, ili poboljšanje od najmanje 10% na PDS skali.

Uz to, u istoj tabeli daje se i *post-hoc* definicija odgovora. Sekundarna definicija odgovora zahteva poboljšanje za 4 ili više poena na ADAS-Cog skali, bez pogoršanja na CIBIC-Plus skali i bez pogoršanja na PDS skali. Srednja vrednost stvarne dnevne doze, za pacijente koji su imali odgovor u grupi koja je dobijala 6-12 mg, prema ovoj definiciji, bila je 9,3 mg. Važno je napomenuti da skale korišćene u ovoj indikaciji variraju i da direktno poređenje rezultata za različita terapijska sredstva nije validno.

**Tabela 4**

	Pacijenti sa klinički značajnim odgovorom (%)			
	Grupa planirana za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT)		Poslednje zapažanje prosleđeno dalje (engl. <i>Last Observation Carried Forward</i> , LOCF)	
Mera odgovora	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poboljšanje za najmanje 4 poena	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poboljšanje	29***	18	32***	19
PDS: poboljšanje od najmanje 10%	26***	17	30***	18
Poboljšanje od najmanje 4 poena na ADAS-Cog bez pogoršanja na CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

## Kliničke studije kod demencije povezane sa Parkinsonovom bolešću

Efikasnost rivastigmina kod demencije povezane sa Parkinsonovom bolešću pokazana je u 24-nedeljnoj multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj osnovnoj studiji, kao i u njenoj 24-nedeljnoj otvorenoj produženoj fazi. Pacijenti uključeni u ovu studiju imali su MMSE (engl. *Mini-Mental State Examination*, kratki pregled mentalnog stanja) skor od 10-24. Efikasnost je bila utvrđena primenom dve nezavisne skale koje su bile procenjivane u redovnim intervalima tokom 6-mesečnog perioda terapije, kao što se vidi iz priložene Tabele 5: ADAS-Cog, merilo kognitivnih funkcija, i globalno merilo ADCS-CGIC (engl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*).

**Tabela 5**

Demencija povezana sa Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmin	ADCS-CGIC Placebo
<b>ITT + RDO populacija</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Početna srednja vrednost ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nije dostupno	nije dostupno
Prosečna promena za 24 nedelje ± SD	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u terapiji p-vrednost u odnosu na placebo		2,88 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		nije dostupno 0,007 <sup>2</sup>
<b>ITT – LOCF populacija</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Početna srednja vrednost ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nije dostupno	nije dostupno
Prosečna promena na 24 nedelje ± SD	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Prilagođena razlika u terapiji p-vrednost u odnosu na placebo		3,54 <sup>1</sup> <0,001 <sup>1</sup>		nije dostupno <0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Na osnovu ANCOVA sa terapijom i državom kao faktorima i početnom vrednošću ADAS-Cog kao kovarijansom. Pozitivna promena ukazuje na poboljšanje.

<sup>2</sup> Zbog jednostavnosti prikazuju se srednje vrednosti podataka, analiza po kategorijama sprovedena je primenom van Elterenovog testa

ITT: *Intent-To-Treat* (populacija planirana za lečenje); RDO: *Retrieved Drop Outs* (ispitanici koji su izašli iz studije, a uzeti su u obzir); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (poslednje zapažanje prosleđeno dalje)

Mada se terapijski efekat pokazao u sveukupnoj ispitivanoj populaciji, podaci ukazuju da se veći terapijski efekat u odnosu na placebo video u podgrupi pacijenata sa umerenom demencijom povezanom sa Parkinsonovom bolešću. Slično tome, veći terapijski efekat je primećen kod pacijenata sa vizuelnim halucinacijama (videti Tabelu 6).

Tabela 6

Demencija povezana sa Parkinsonovom bolešću	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmin	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pacijenti sa vizuelnim halucinacijama</b>		<b>Pacijenti bez vizuelnih halucinacija</b>	
<b>ITT + RDO populacija</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Početna srednja vrednost ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Prosečna promena za 24 nedelje ± SD	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Prilagođena razlika u terapiji p-vrednost u odnosu na placebo		4,27 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup> 0,015 <sup>1</sup>
	<b>Pacijenti sa umerenom demencijom (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacijenti sa blagom demencijom (MMSE 18-24)</b>	
<b>ITT + RDO populacija</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Početna srednja vrednost ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Prosečna promena za 24 nedelje ± SD	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Prilagođena razlika u terapiji p-vrednost u odnosu na placebo		4,73 <sup>1</sup> 0,002 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup> 0,010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Na osnovu ANCOVA sa terapijom i državom kao faktorima i početnom vrednošću ADAS-Cog kao kovarijansom. Pozitivna promena ukazuje na poboljšanje.

ITT: *Intent-To-Treat* (populacija planirana za lečenje); RDO: *Retrieved Drop Outs* (ispitanici koji su izašli iz studije, a uzeti su u obzir)

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa rivastigminom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji Alchajmerove demencije i u terapiji demencije kod pacijenata sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Rivastigmin se brzo i u potpunosti resorbuje. Maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže za oko 1 sat. Kao posledica interakcije rivastigmina sa njegovim ciljnim enzimom, povećanje biorasploživosti je oko 1,5 puta veće od onog koje se očekuje od povećanja doze. Apsolutna biorasploživost posle doze od 3 mg je oko 36%±13%. Primena rivastigmina sa hranom odlaže resorpciju ( $t_{max}$ ) za 90 min, a smanjuje vrednost  $C_{max}$  i povećava vrednost PIK za oko 30%.

### Distribucija

Veživanje rivastigmina za proteine je približno 40%. On lako prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i ima prividni volumen distribucije u opsegu od 1,8-2,7 L/kg.

## Biotransformacija

Rivastigmin se brzo i u velikoj meri metaboliše (poluvreme eliminacije u plazmi je približno 1 sat), primarno hidrolizom posredovanom holinesterazom do dekarbamilovanog metabolita. *In vitro*, ovaj metabolit pokazuje minimalnu inhibiciju acetilholinesteraze (<10%).

Na osnovu *in vitro* studija, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolišu putem izoenzima sledećih citohroma: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ili CYP2B6. Na osnovu dokaza iz studija na životinjama, glavni izoenzimi citohroma P450 su minimalno uključeni u metabolizam rivastigmina. Ukupni klirens rivastigmina u plazmi bio je približno 130 L/sat posle intravenske doze od 0,2 mg i smanjio se na 70 L/sat posle intravenske doze od 2,7 mg.

## Eliminacija

Nepromenjeni rivastigmin nije nađen u urinu; glavni put eliminacije metabolita je izlučivanje putem bubrega. Posle primene <sup>14</sup>C-rivastigmina, renalna eliminacija je bila brza i u potpunosti je završena (>90%) u roku od 24 sata. Manje od 1% primenjene doze se izlučuje putem fecesa. Nema kumulacije rivastigmina ili dekarbamilovanog metabolita kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću.

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da upotreba nikotina povećava oralni klirens rivastigmina za 23% kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću (n=75 pušača i 549 nepušača) nakon oralne primene kapsula rivastigmina u dozi do 12 mg/dan.

## Stariji pacijenti

Iako je bioraspoloživost rivastigmina veća kod starijih nego kod mladih zdravih dobrovoljaca, studije sa pacijentima obolelim od Alchajmerove bolesti, starosti između 50 i 92 godine, pokazale su da nema promene u bioraspoloživosti povezanom sa godinama starosti.

## Oštećenje funkcije jetre

Vrednost  $C_{max}$  rivastigmina bila je oko 60% veća, a vrednost PIK rivastigmina bila je više nego dvostruko veća kod ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nego kod zdravih ispitanika.

## Oštećenje funkcije bubrega

Vrednosti  $C_{max}$  i PIK rivastigmina bile su više nego dvostruko veće kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega nego kod zdravih ispitanika; međutim, nije bilo promena u vrednostima  $C_{max}$  i PIK rivastigmina kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

## **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Studije toksičnosti ponovljenih doza kod pacova, miševa i pasa otkrile su samo efekte povezane sa prekomernim farmakološkim dejstvom. Nije uočena toksičnost u ciljnim organima. Usled osetljivosti primenjenih životinjskih modela, u studijama na životinjama nisu postignute bezbednosne granice za izloženost kod ljudi.

Rivastigmin nije ispoljio mutageno dejstvo u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova, osim u testu hromozomskih aberacija u perifernim limfocitima kod ljudi pri dozi  $10^4$  puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti. *In vivo* mikronukleusni test bio je negativan. Glavni metabolit NAP226-90 takođe nije pokazao genotoksični potencijal.

Nijedan dokaz karcinogenosti nije otkriven u studijama na miševima i pacovima pri primeni maksimalne doze koju su životinje podnosile, mada je izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila manja nego izloženost kod ljudi. Kada se preračuna na telesnu površinu, izloženost rivastigminu i njegovim metabolitima bila je približno ekvivalentna maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 12 mg/dan; međutim, kada se upoređi sa maksimalnom dozom za ljude, kod životinja je postignuto približno 6-struko povećanje.

Kod životinja, rivastigmin prolazi kroz placentu i izlučuje se u mleko. U studijama oralne primene rivastigmina kod gravidnih ženki pacova i kunića, nije bilo naznaka teratogenog potencijala rivastigmina. U studijama oralne primene kod mužjaka i ženki pacova, nisu primećeni neželjeni efekti rivastigmina na plodnost ili reproduktivne funkcije u roditeljskoj generaciji kao ni kod njihovog potomstva.

U studiji na kunićima, primećen je blag potencijal rivastigmina da izazove iritaciju oka/sluzokože.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Sadržaj kapsule:

Celuloza, mikrokristalna;

Hipromeloza;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Sastav kapsule (Nimvastid, 1,5 mg, kapsule, tvrde):

Titan-dioksid (E171);

Želatin;

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Sastav kapsule (Nimvastid, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg, kapsule, tvrde):

Titan-dioksid (E171);

Želatin;

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC//Al) sa 14 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera od po 14 kapsula, tvrdih (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvom za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Nimvastid, 1,5 mg, kapsule, tvrde: 515-01-04330-17-001*

*Nimvastid, 3 mg, kapsule, tvrde: 515-01-04331-17-001*

*Nimvastid, 4,5 mg, kapsule, tvrde: 515-01-04332-17-001*

*Nimvastid, 6 mg, kapsule, tvrde: 515-01-04333-17-001*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Nimvastid, 1,5 mg, kapsule, tvrde: 30.01.2013.*

*Nimvastid, 3 mg, kapsule, tvrde: 30.01.2013.*

*Nimvastid, 4,5 mg, kapsule, tvrde: 30.01.2013.*

*Nimvastid, 6 mg, kapsule, tvrde: 30.01.2013.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Nimvastid, 1,5 mg, kapsule, tvrde: 17.12.2018.*

*Nimvastid, 3 mg, kapsule, tvrde: 17.12.2018.*

*Nimvastid, 4,5 mg, kapsule, tvrde: 17.12.2018.*

*Nimvastid, 6 mg, kapsule, tvrde: 17.12.2018.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2018.