

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin  
Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin  
Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin  
Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

### Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 1.5 mg rivastigmine.

### Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 3 mg rivastigmine.

### Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 4.5 mg rivastigmine.

### Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 6 mg rivastigmine.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula iebsa

### Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin

Trab abjad għal kważi abjad f'kapsula b'ras safra u korp isfar.

### Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin

Trab abjad għal kważi abjad f'kapsula b'ras orangjo u korp orangjo.

### Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin

Trab abjad għal kważi abjad f'kapsula b'ras hamrani kannella u korp hamrani kannella.

### Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

Trab abjad għal kważi abjad f'kapsula b'ras hamrani kannella u korp orangjo.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Trattament ta' sintomi ta' dimenzja ta' Alzheimer li jkunu ħfief għal severi b'mod moderat.  
Trattament ta' sintomi ta' dimenzja li jkunu ħfief għal severi b'mod moderat f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson idjopatika.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Il-kura għandha tinbeda u tkun segwita minn tabib li għandu esperjenza fid-dijanjsi u l-kura ta' dimenzja ta' Alzheimer jew dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson. Id-dijanjsi għandha tigi magħmula skont il-linji gwida kurrenti. It-terapija b'rivastigmine għandha tinbeda biss jekk persuna li tista' tagħti l-kura tkun disponibbli biex timmonitorja regolarment it-tehid tal-prodott medikinali mill-pazjent.

### Požoloġija

Rivastigmine għandu jinghata darbtejn kuljum, mal-ikliet ta' filghodu u ta' filghaxija. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ.

### Doża tal-bidu

1.5 mg darbtejn kuljum.

### Tittrazzjoni tad-doża

Id-doża tal-bidu hi ta' 1.5 mg darbtejn kuljum. Jekk wara minimu ta' ġimagħtejn ta' kura din id-doża tiġi ttollerata sew, id-doża tista' tiġi miżjuda għal 3 mg darbtejn kuljum. Żidiet sussegwenti għal 4.5 mg u mbagħad għal 6 mg darbtejn kuljum għandhom jiġu bbażati fuq kemm il-pazjent jittolera d-doża attwali. Dawn iż-żidiet jistgħu jiġu kkunsidrati wara minimu ta' ġimagħtejn ta' trattament b'dak il-livell ta' doża.

Jekk jiġu osservati reazzjonijiet avversi (eż. dardir, remettar, uġiġħ ta' żaqq jew nuqqas t'aptit) tnaqqis fil-piż jew sintomi ekstrapiramidali imorru għall-aġħar (eż. roġħda) f'pazjenti b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson waqt it-trattament, dawn jistgħu jitnaqqsu billi tiġi maqbuża doża waħda jew aktar. Jekk ir-reazzjonijiet avversi jippersistu, id-doża ta' kuljum għandha tiġi mnaqqsa temporanjament għal dik id-doża li qabel kienet ittolerata sew, jew jitwaqqaf it-trattament.

### Doża ta' manteniment

Id-doża effettiva hija ta' bejn 3 u 6 mg darbtejn kuljum; biex jinkiseb l-aħjar benefiċċju mill-kura, il-pazjenti għandhom jinżammu fuq l-aktar doża għolja li jittolleraw. Id-doża massima rrakkomandata ta' kuljum hi ta' 6 mg darbtejn kuljum.

Id-doża ta' manteniment tista' titkompla sakemm tkun ta' benefiċċju terapewtiku għall-pazjent. Għalhekk il-benefiċċju kliniku ta' rivastigmine għandu jiġi evalwat fuq bażi regolari, speċjalment għal dawk il-pazjenti li jkun qed jiġu ttrattati b'doži ta' anqas minn 3 mg darbtejn kuljum. Jekk wara 3 xhur ta' kura bid-doża ta' manteniment,,ir-rata li biha s-sintomi ta' dimenzja ma titjiebx, it-trattament għandu jitwaqqaf. Wieħed għandu jikkunsidra le jwaqqaf il-ura jekk ma jkunx hemm effett terapewtiku ċar.

Ir-rispons individwali għal rivastigmine ma jistax jiġi mbassar. Madankollu, l-effett deher aħjar f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson b'dimenzja moderata. Hekk ukoll kien osservat effett aħjar bil-kura f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson b'alluċinazzjonijiet viżivi (ara sezzjoni 5.1).

L-effett tal-kura ma ġiex studjat fi provi, ikkontrollati bi placebo, għal aktar minn 6 xhur.

### Meta terġa' tinbeda t-terapija

Jekk il-kura tiġi mwaqqfa għal aktar minn tlitt ijiem, din għandha terġa' tinbeda b'doża ta' 1.5 mg darbtejn kuljum. Iż-żieda fid-doża mbagħad għandha tiġi magħmula hekk kif spjegat hawn fuq.

### Indeboliment renali u epatiku

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku minn ħafif għal moderat. Madankollu, minħabba żieda fl-esponiment f'dawn il-popolazzjonijiet ir-rakkomandazzjonijiet sabiex id-doża tkun miżjuda skond it-tolleranza ta' l-individwu għandhom jiġu segwiti bir-reqqa minħabba li pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi dipendenti fuq id-doża. Pazjenti b'indeboliment epatiku sever ma kinux studjati, madankollu, kapsuli Nimvastid jistgħu jintużaw f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti sakemm ikun hemm monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Nimvastid fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fejn jidhol it-trattament tal-marda ta' Alzheimer.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali huwa kontraindikata għal pazjenti b' sensitività eċċessiva magħrufa għas-sustanza attiva rivastigmine, għal derivattivi tat-tip carbamate jew għal xi sustanzi mhux attivi mnizżla f' sezzjoni 6.1.

Teżisti storja ta' reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine (ara sezzjoni 4.4).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-incidenta u s-severità tar-reazzjonijiet avversi ġeneralment jiżdiedu b' dozi aktar għoljin. Jekk il-kura tiġi mwaqqfa għal aktar minn tliet ijiem, din għandha terġa' tinbeda b' 1.5 mg darbtejn kuljum, sabiex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi (eż. rimettar).

Jista' jkun hemm reazzjonijiet minhabba l-garża ta' rivastigmine fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-ġilda u li normalment ikunu ħfief jew moderati fl-intensità. Dawn ir-reazzjonijiet mhumiex fihom infushom indikazzjoni ta' sensitività. Madanakollu, l-użu tal-garża ta' rivastigmine jista' jwassal għal dermatite minhabba kuntatt allergiku.

Wieħed għandu jissuspetta li hemm dermatite minhabba kuntatt allergiku jekk ir-reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni jinfirxu lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk ikun hemm evidenza ta' reazzjoni lokali aktar qawwiya (eż. zieda fl-eritema, edima, infafet, bzieżaq) u jekk is-sintomi ma jmorrux għall-aħjar b' mod qawwi fi żmien 48 siegħa minn meta titneħħa l-garża. F'każijiet bħal dawn, it-ttrament għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine u li xorta għad għandhom bżonn it-ttrament b' rivastigmine għandhom jaqilbu biss għal rivastigmine mill-ħalq wara li testijiet allergiċi negattivi u taħt kontroll mediku mill-qrib. Jista' jkun li xi pazjenti li spiċċaw sensitivi għal rivastigmine wara li kienu esposti għall-garża ta' rivastigmine ma jkunux jistgħu jieħdu rivastigmine fl-ebda forma.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm rapporti rari minn pazjenti li esperjenzaw dermatite allergika (mifruxa) meta mogħtija rivastigmine irrISPETTIVAMENT mill-mod kif dan ingħata (mill-ħalq, mill-ġilda). F'dawn il-każijiet, it-ttrament għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Wieħed għandu jgħarraf kif jixraq lill-pazjenti u lil min jipprovdi l-kura.

Tittrazzjoni tad-doża: Ġew osservati reazzjonijiet avversi (eż. pressjoni għolja u allucinazzjonijiet f'pazjenti b' dimenzja ta' Alzheimer u sintomi ekstrapiramidali li jmorru għall-aġar, l-aktar roġħda, f'pazjenti b' dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson) ftit wara li ġiet miżjuda d-doża. Dawn jistgħu jitjiebu bi tnaqqis fid-doża. F'każijiet oħra rivastigmine ġie mwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Jista' jkun hemm problemi fis-sistema gastro-intestinali bħal dardir, rimettar u dijarea huma relatati mad-doża u, l-aktar meta tinbeda l-kura u/jew meta tiżdied id-doża (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jseħħu b' mod aktar komuni fin-nisa. Pazjenti li juru sinjali jew sintomi ta' deidrazzjoni minhabba rimettar jew dijarea kontinwi jistgħu jiġu kkurati bl-għoti ta' fluwidi mill-vina u billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża kemm-il darba dak li jkun jinduna bihom u jittrattahom minnufih. Id-deidrazzjoni tista' tkun assoċjata ma' episodji serji.

Pazjenti li jbatu bil-marda ta' Alzheimer jistgħu jonqsu fil-piż. Inibituri tat-tip cholinesterase, li jinkludu rivastigmine, kienu assoċjati ma' tnaqqis fil-piż f'dawn il-pazjenti. Waqt it-terapija, il-piż tal-pazjent għandu jiġi mmonitorat.

F'każ li l-pazjent jibda jirrimetti ħafna meta jingħata ttrament b' rivastigmine, id-doża għandha tiġi aġġustata kif hemm irrakkomandat f' sezzjoni 4.2. Xi każijiet ta' rimettar sever kienu assoċjati ma' tiċrit tal-esofagu (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-każijiet deheru l-aktar wara židiet fid-doża jew b' dozi għoljin ta' rivastigmine.

Jista' jsehh titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma fil-pazjenti ttrattati b'ċerti prodotti li jinibixxu cholinesterase inkluż rivastigmine. Rivastigmine jista' jikkawża bradikardija li tikkostitwixxi fattur ta' riskju fl-okkorrenza ta' torsade de pointes, b'mod predominanti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju. Għandha tingħata attenzjoni f'pazjenti b'titwil tal-QTc diġà eżistenti, jew fil-passat mediku tal-familja, jew b'riskju oġġla li jiżviluppaw torsade de pointes; pereżempju, dawk b'insuffiċjenza tal-qalb mhux ikkompensata, infart mijokardiku riċenti, bradiarritmiji, predispożizzjoni għal ipokalemija jew ipomagnesimja, jew l-użu konkomitanti ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinduċu titwil tal-QT u/jew torsade de pointes. Jista' jkun meħtieġ ukoll monitoraġġ kliniku (ECG) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Attenzjoni għandha tingħata meta rivastigmine jintuża f'pazjenti b'sindromu ta' sinus marid jew b'difetti tal-mewġa tat-trasmissjoni (blokk sino-atrijali, blokk atriju-ventrikulari) (ara sezzjoni 4.8).

Rivastigmine jista' jgħib zieda fit-tnixxija tal-aċidu fl-istonku. Attenzjoni għandha tittiehed meta jkun qed jiġu ttrattati pazjenti b'ulċera attiva fl-istonku jew fid-duwodenu jew pazjenti predisposti għal dawn il-kundizzjonijiet.

L-impedituri ta cholinesterase għandhom jiġu preskritti b'attenzjoni lil pazjenti bi storja ta' aźma jew mard pulmonarju ostruttiv.

Il-kolinomimetiċi jistgħu jinduċu jew jaggravaw problemi biex tgħaddi l-awrina, u aċċessjonijiet. Wieħed għandu joqgħod attent meta jkun qed jiġu ttrattati pazjenti predisposti għal dan il-mard.

L-użu ta' rivastigmine f'pazjenti li jbatu b'dimenzja severa ta' Alzheimer jew dik assoċjata mal-marda ta' Parkinson, b'tipi oħra ta' dimenzja jew b'tipi oħra ta' mard li jxekklul l-memorja (eż. tnaqqis fil-konjizzjoni relatat mal-età) għadu ma giex mistharreġ u għalhekk l-użu f'dawn il-pazjenti mhuwiex irrakkomandat.

Bħal kolinomimetriċi oħrajn, rivastigmine jista' jharrax jew jikkawża sintomi ekstrapiramidali. Gew osservati aggravar (li jinkludi bradikardja, diskajniżja, pass mhux normali) u zieda fil-każijiet jew s-severità tat-treghid f'pazjenti li jbatu b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-każijiet wasslu għat-twaqqif ta' rivastigmine f'xi pazjenti (eż. twaqqif minhabba t-treghid 1.7% fuq rivastigmine kontra 0% tal-plaċebo). Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku għal dawn ir-reazzjonijiet avversi.

#### Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Rakkomandazzjonijiet biex id-doża tiġi miżjuda skont it-tolleranza individwali għandhom jiġu segwiti mill-qrib. Pazjenti b'indeboliment epatiku gravi ma ġewx studjati. Madanakollu, Nimvastid jista' jintuża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti u għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib jekk meħtieġ.

Pazjenti li jkollhom piż taħt il-50 kg jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi u hemm aktar ċans li jwaqqfuh minhabba r-reazzjonijiet avversi.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Bħala sustanza li xxeckel il-cholinesterase, rivastigmine jista' jeżagera l-effetti rilassanti tal-muskoli tat-tip succinylcholine waqt il-loppju. Kawtela hija rrakkomandata meta jiġu biex jintgħazlu sustanzi anestetiki. Aġġustamenti possibbli fid-doża jew it-twaqqif temporanju tat-ttrattament għandu jiġi kkonsidrat.

Minhabba l-effetti farmakodinamiċi u l-effetti addittivi possibbli tiegħu, rivastigmine m'għandux jingħata fl-istess hin ma' sustanzi oħrajn tat-tip kolinomimetiċi. Rivastigmine jista' jfjixkel l-attività ta' prodotti mediċinali tat-tip antikolinergiki (eż. oxybutynin, tolterodine).

Ġew irrapportati effetti addittivi li jwasslu għal bradikardija (li tista' tirriżulta f' sinkope) bl-użu kkombinat ta' diversi imblukkaturi beta (inkluż atenolol) u rivastigmine. L-imblukkaturi beta tat-tip kardjovaskulari mistennija jkunu assoċjati mal-akbar riskju, iżda waslu wkoll rapporti dwar pazjenti li jużaw imblukkaturi beta oħrajn. Għalhekk, wieħed għandu joqghod attent meta rivastigmine jiġi kkombinat mal-imblukkaturi beta kif ukoll ma' aġenti oħrajn li jikkawżaw bradikardija (eż. aġenti antiarritmiċi tal-kategorija III, antagonisti tal-kanali tal-calcium, digitalis glycoside, pilocarpin).

Peress li bradikardija tikkostitwixxi fattur ta' riskju fl-okkorrenza ta' torsades de pointes, il-kombinazzjoni ta' rivastigmine ma' prodotti mediċinali li jinduċu titwil tal-QT jew torsades de pointes bħal antipsikotiċi jiġifieri xi phenothiazines (chlorpromazine, levomepromazine), benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, methadone, pentamidine u moxifloxacin għandha tiġi osservata b'attenzjoni u jista' jkun meħtieġ ukoll monitoraġġ kliniku (ECG).

Fi studju fuq voluntiera b'saħħithom, ma dehret l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn rivastigmine u digoxin, warfarin, diazepam jew fluoxetine. Iż-żieda fil-hin tal-protrombin li hija kkaġunata minn warfarin mhix affettwata meta jingħata rivastigmine. Ma ġew osservati l-ebda effetti hżiena fuq il-konduttività kardijaka, meta ngħataw digoxin u rivastigmine fl-istess hin.

Minhabba l-metaboliżmu tiegħu, mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet metaboliċi ma' prodotti mediċinali oħra, għalkemm rivastigmine jista' jinibixxi l-metaboliżmu ta' sustanzi oħra li jsir permezz ta' butrylcholinesterase.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

F'annimali tqal, rivastigmine u/jew il-metaboliti tiegħu għaddew fil-plaċenta. Mhuwix magħruf jekk dan isehħx fil-bnedmin. M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Fi studji ta' madwar/wara t-twelid li saru fuq il-firien, ġiet osservata żieda fiż-żmien ta' ġestazzjoni. Rivastigmine m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'żonn ċar.

##### Treddigh

Fl-annimali rivastigmine joħroġ mal-ħalib. Mhuwix magħruf jekk rivastigmine joħroġ mal-ħalib tas-sider tal-bnedem. Għalhekk, in-nisa li jkunu qed jieħdu rivastigmine m'għandhomx ireddgħu.

##### Fertilità

Ma kenux osservati effetti avversi minhabba rivastigmine fuq il-fertilità jew l-imġiba riproduttiva fil-firien (ara sezzjoni 5.3). L-effetti ta' rivastigmine fuq il-fertilità fost il-bnedmin mhumiex magħrufa.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-marda ta' Alzheimer tista' tikkawża tnaqqis gradwali fil-hila tas-sewqan jew tikkomprometti l-hila biex jithaddem makkinarju. Barra dan, rivastigmine jista' jikkawża sturdament jew ngħas, l-aktar fil-bidu tal-kura jew meta tkun qed tiżdied id-doża. Bħala konsegwenza, rivastigmine għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għalhekk, il-hila li jkomplu jsuqu jew li jhaddmu magni kumplessi, ta' pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer u li jkunu qed jieħdu rivastigmine, għandha tiġi evalwata bħala rutina mit-tabib li jkun qed jagħtihom il-kura.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs) komuni rrapportati huma dawk gastrointestinali, li jinkludu dardir (38%) u remettar (23%), speċjalment waqt li tkun qed tiġi miżjuda d-doża. Waqt studji kliniċi, il-pazjenti nisa kienu aktar suxxettibbli minn pazjenti rġiel għal reazzjonijiet gastrointestinali avversi u tnaqqis fil-piż minhabba l- medicina.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f' Tabella 1 u Tabella 2 huma mniżżla skont is-sistema tal-klassifika tal-orgni u l-kategorija tal-frekwenza f' MedDRA. Kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati hawn taħt f' Tabella 1, kienu miġbura minn pazjenti kkurati b' rivastigmine għal dimenzja t' Alzheimer.

**Tabella 1**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b> Rari hafna	Infezzjoni fis-sistema tal-awrina
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon</b> Komuni hafna Komuni Mhux magħruf	Anoreksja Tnaqqis fl-aptit Deidrazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b> Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Rari hafna Mhux magħruf	Holm ikrah Aġitazzjoni Konfużjoni Ansjetà Nuqqas ta' rqaq Depressjoni Allucinazzjonijiet Aggressjoni, irrikwitezza
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b> Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Rari Rari hafna	Sturdament Uġiġh ta' ras Ngħas tqil Rogħda Sinkope Aċċessjonijiet Sintomi ekstrapiramidali (li jinkludu aggravar tal-marda ta' Parkinson)
<b>Disturbi fil-qalb</b> Rari Rari hafna  Mhux magħruf	<i>Angina pectoris</i> Problemi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb (eż. bradikardija, imblukkar atrijuventrikulari, fibrillazzjoni tal-atrija u takikardija) Sindromu ta' sinus marid
<b>Disturbi vaskulari</b> Rari hafna	Pressjoni għolja
<b>Disturbi gastrointestinali</b> Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni Rari Rari hafna Rari hafna Mhux magħruf	Dardir Remettar Dijarea Uġiġh ta' żaqq u dispepsja Ulċeri fl-istonku u duwodenali Emorraġija gastrointestinali Pankreatite Xi każijiet ta' remettar sever kienu assoċjati ma' tiċrit tal-esofagu (ara sezzjoni 4.4).

<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b> Mhux komuni Mhux magħruf	Livell oġhla tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied Epatite
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> Komuni Rari Mhux magħruf	Iperidroži Raxx Ħakk, dermatite allergika (mifruxa)
<b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> Komuni Komuni Mhux komuni	Gheja u astenja Thossok ma tiflaħx Waqgħa aċċidentali
<b>Investigazzjonijiet</b> Komuni	Tnaqqis fil-piż

It-Tabella 2 turi reazzjonijiet avversi rrapportati waqt studji kliniċi mwettqa f'pazjenti b' dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson ittrattati bil-kapsuli rivastigmine.

**Tabella 2**

<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b> Komuni Komuni	Nuqqas ta' aptit Deidrazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b> Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux magħruf	Nuqqas ta' rqaq Ansjetà Irrikwitezza Allucinazzjonijiet, viżivi Dipressjoni Aggressjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b> Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni	Tregħid Sturdament Ngħas tqil Ugigħ ta' ras Marda ta' Parkinson (taggrava) Bradikinesja Diskinesja Ipokajneżja Rigidità tar-rota tal-ingranagġ Distonja
<b>Disturbi fil-qalb</b> Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux magħruf	Bradikardja Fibrillazzjoni atrijali Imblokk atrijuventrikulari Sindrome tas-sinus marid
Disturbi vaskulari Komuni Mhux komuni	Pressjoni għolja Pressjoni baxxa



<b>Disturbi gastrointestinali</b> Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni Komuni	Tqalligh Remettar Dijarea Ugħigh addominali u dispesja Tnixxija eċċessiva ta' bżieq
<b>Disturbi fil-fwied u l-marrara</b> Mhux magħruf	Epatite
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> Komuni Mhux komuni	Iperidroži Dermatite allergika (mifruxa)
<b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> Komuni hafna Komuni Komuni Komuni	Taqà' Gheja kbira u astenja Disturbi fil-mixi Parkinson fil-mixi

Tabella 3 telenka n-numru u l-perċentwal ta' pazjenti minn studju kliniku speċifiku ta' 24 ġimgha li sar b'rivastigmine f'pazjenti bid-dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson b'kazijiet avversi li kienu ddefiniti minn qabel li jistgħu jirriflettu aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson.

**Tabella 3**

<b>Kazijiet avversi ddefiniti minn qabel li jistgħu jirriflettu aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson f'pazjenti b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson</b>	<b>Rivastigmine n (%)</b>	<b>Plaċebo n (%)</b>
Total ta' pazjenti studjati	362 (100)	179 (100)
Total ta' pazjenti b'effetti avversi definiti minn qabel	99 (27.3)	28 (15.6)
Tertir	37 (10.2)	7 (3.9)
Waqgħa	21 (5.8)	11 (6.1)
Mard ta' Parkinson (li jaggrava)	12 (3.3)	2 (1.1)
Tnixxija eċċessiva ta' bżieq	5 (1.4)	0
Diskajnesja	5 (1.4)	1 (0.6)
Sintomi tal-marda ta' Parkinson	8 (2.2)	1 (0.6)
Ipokajnesia	1 (0.3)	0
Disturbi fil-moviment	1 (0.3)	0
Bradajkinesja	9 (2.5)	3 (1.7)
Distonja	3 (0.8)	1 (0.6)
Mixi mhux normali	5 (1.4)	0
Ebusija fil-muskoli	1 (0.3)	0
Disturbi fl-ekwilibriju	3 (0.8)	2 (1.1)
Riġidità muskolu-skeletrali	3 (0.8)	0
Ebusija tal-ġisem	1 (0.3)	0
Taħsir fil-funzjoni taċ-ċaqlieq	1 (0.3)	0

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

## Sintomi

Il-maġġoranza tal-każijiet li ħadu doża eċċessiva ma żviluppawx sinjali jew sintomi kliniċi, u kważi l-pazjenti kollha li kienu involuti komplew il-kura b'rivastigmine 24 siegħa wara d-doża eċċessiva.

Kienet irrappurtata tossiċità kolinerġika b'sintomi muskariniċi li huma osservati b'avvelenament moderat bħal mijosi, fwawar, disturbi diġestivi inklużi uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea, bradikardija, bronkospażmu u zieda ta' sekrezzjonijiet mill-bronki, għaraq eċċessiv, awrina u/jew purgar involontarji, dmugħ, pressjoni baxxa u sekrezzjoni eċċessiva ta' bżieq.

F'każijiet aktar severi jistgħu jiżviluppaw effetti nikotiniċi bħal dgħufija muskolari, faxxikulazzjonijiet, aċċessjonijiet u arrest respiratorju b'possibbiltà ta' riżultat fatali.

Barra dan kien hemm każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, ngħas, stat konfuż, pressjoni għolja, alluċinazzjonijiet u telqa.

## Immaniġġjar

Peress li rivastigmine għandu half-life ta' madwar siegħa, u l-inibizzjoni ta' acetylcholinesterase ddum madwar 9 sigħat, huwa rrakkomandat li fil-każijiet ta' doża eċċessiva mingħajr sintomi m'għandux jingħata doża oħra ta' rivastigmine qabel ma jgħaddu 24 siegħa. Fil-każ ta' doża eċċessiva akkumpanjata b'dardir u remettar, wieħed għandu jikkunsidra l-użu ta' antiemetiċi. Kura sintomatika għal reazzjonijiet avversi oħra għandha tingħata jekk meħtieġ.

F'każ ta' doża eċċessiva, jista' jintuża l-atropina. Fil-bidu huwa rrakkomandat li tintuża doża ta' 0.03 mg/kg atropine sulphate li tingħata minn ġol-vina, b'doži oħra ibbażati fuq ir-rispons kliniku. L-użu ta' scopolamine bħala antidot mhux irrakkomandat.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: psikoanalettiċi, anticholinesterases, Kodiċi ATC: N06D A03.

Rivastigmine huwa inibitur ta' acetyl- u butyryl-cholinesterase tat-tip carbamate, li hu maħsub li jiffaċilita t-trasmissjoni kolinerġika fin-newroni billi jnaqqas id-degradazzjoni ta' acetylcholine li jkun meħlus minn newroni kolinerġiċi b'funzjoni intatta. Għalhekk, rivastigmine jista' jkollu effett li jtejjeb id-diffikultajiet ta' konjizzjoni fid-dimensja, li jsiru b'mod kolinerġiku u li huma assoċjati mal-marda ta' Alzheimer u l-marda ta' Parkinson.

Rivastigmine jaġixxi mal-enzimi bersalljati tiegħu billi jiffirma kumpless marbut b'mod kovalenti li temporanjament jaġmel l-enzimi inattivi. F'għuvintur b'saħħithom, doża orali ta' 3 mg tnaqqas l-attività ta' acetylcholinesterase (AChE) fis-CSF b'madwar 40 % fi żmien l-ewwel siegħa u nofs wara li tkun ingħatat. L-attività tal-enzima tirritorna għal-livelli tal-linja bażi madwar 9 sigħat wara li l-effett inibitorju massimu jkun intlaħħaq. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer, l-inibizzjoni ta' AChE fis-CSF b'rivastigmine kienet tiddependi fuq id-doża, meta d-doża kienet sa 6 mg darbtejn kuljum, li hija l-ogħla doża ttestjata. L-inibizzjoni tal-attività tat-tip butyrylcholinesterase fis-CSF f'14-il pazjent bil-marda ta' Alzheimer li kienu trattati b'rivastigmine kienet simili għal dik ta' AChE.

#### Studji kliniċi f'dimensja ta' Alzheimer

L-effikaċja ta' rivastigmine kienet stabbilita permezz ta' tliet għoddod ta' stima indipendenti u speċifiċi għad-dominju, u dawn kienu stmati f'intervalli perjodiċi waqt perjodi ta' trattament ta' 6 xhur. Dawn jinkludu l-ADAS-Cog (Skala ta' Evalwazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer – Sottoskala konjittiva, sistema ta' kejl tal-konjizzjoni bbażata fuq il-ħila), is-CIBIC-Plus (Intervista mit-Tabib Imsejsa fuq Impressjoni ta' Change-Plus, stima globali komprensiva tal-pazjent mit-tabib, li tinkorpora l-involvement ta' min ikun qed jieħu ħsieb il-kura tas-saħħa), u l-PDS (Skala ta' Deterjorazzjoni Progressiva, stima magħmula minn min ikun qed jieħu ħsieb il-kura tas-saħħa, ta' l-attivajiet tal-ħajja ta' kuljum li jinkludu l-iġene personali, l-ikel, l-ilbies, il-faċendi tad-dar bħax-xiri, iż-żamma tal-ħila li

wiehed jorjenta ruħu fl-ambjent tal-madwar, kif ukoll l-involviment f'attivitajiet relatati ma' finanzi eċċ.).

Il-pazjenti studjati kellhom punteġġ MMSE (Eżami Żgħir tal-Istat Mentali) ta' 10 – 24.

It-Tabella 4 hawn taħt turi r-riżultati ta' pazjenti li wrew titjib klinikament rilevanti, li kienu miġbura minn żewġ studji bid-doża flessibbli minn tliet studji ewlenin multiċentrali mifruxa fuq 26 ġimgħa f'pazjenti li jbatu minn dimenzja ta' Alzheimer minn hafifa sa moderatament severa. F'dawn l-istudji, it-titjib klinikament rilevanti kien definit *a priori* bħala mill-inqas b'4 punti fl-ADAS-Cog, bħala titjib fis-CIBIC-Plus, jew tal-anqas titjib tal 10 % fil-PDS.

Barra dan, definizzjoni *post-hoc* ta' reazzjoni hija mogħtija fl-istess tabella. Definizzjoni sekondarja ta' rispons kienet teħtieġ titjib ta' 4 punti jew aktar fl-ADAS-Cog, u mingħajr ma' tmur għall-agħar fis-CIBIC-Plus, kif ukoll fil-PDS. Id-doża medja attwali ta' kuljum għal dawk li wrew rispons fil-grupp ta' minn 6 - 12-il mg, li tikkorrispondi ma' din id-definizzjoni, hija ta' 9.3 mg. Huwa importanti li wiehed jinnota li l-iskali wżati f'din l-indikazzjoni jvarjaw, u li l-paraguni diretti tar-riżultati għal sustanzi terapewtiċi differenti mhumiex validi.

**Tabella 4**

Kejl tar-Rispons	Pazjenti b'Rispons Klinikament Sinifikanti (%)			
	Intenzjoni li Tittratta		Intenzjoni li Tittratta	
	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Plaċebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Plaċebo N=444
ADAS-Cog: titjib ta' mill-anqas 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: titjib	29***	18	32***	19
PDS: titjib ta' mill-inqas 10%	26***	17	30***	18
Titjib ta' mill-inqas 4 punti fl-ADAS-Cog u li ma jhżienux is-CIBIC-Plus u PDS	10*	6	12**	6

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Studji kliniċi ta' dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson

L-effikaċja ta' rivastigmine f'dimensja assoċjata mal-marda tal-Parkinson intweriet fi studju ewlieni ta' 24 ġimgħa, multiċentriku, double-blind bi plaċebo bħala kontroll, u bil-fażi tal-estenzjoni tiegħu ta' 24 ġimgħa bit-tikketta mikxufa. Il-pazjenti involuti f'dan l-istudju kellhom punteġġ ta' MMSE (Eżami Qasir tal-Istat Mentali) ta' 10 – 24. L-effikaċja kienet stabbilita bl-użu ta' żewġ skali indipendenti li kienu analizzati f'intervalli regolari waqt il-perijodu ta' sitt xhur kura hekk kif tidher f'Tabella 5 hawn taħt: ADAS-Cog, il-kejl ta' konjizzjoni, u l-miżura globali ADCS-CGIC (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer - L-impressjoni Globali tat-Tabib fuq il-Bidla).

**Tabella 5**

Dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Plaċebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Plaċebo
<b>Popolazzjoni ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Medja tal-linja bażi ± SD	23.8 ± 10.2	24.3 ± 10.5	n/a	n/a
Bidla medja f'24 ġimgħa ± SD	<b>2.1 ± 8.2</b>	-0.7 ± 7.5	<b>3.8 ± 1.4</b>	4.3 ± 1.5

Differenza aġġustata tal-kura Valur p kontra il-plaċebo	2.88 <sup>1</sup> <0.001 <sup>1</sup>	n/a 0.007 <sup>2</sup>
<b>Popolazzjoni ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)
Medja tal-linja bażi ± SD Bidla medja f'24 ġimgħa ± SD	24.0 ± 10.3 <b>2.5 ± 8.4</b>	24.5 ± 10.6 -0.8 ± 7.5
Differenza aġġustata tal-kura Valur p kontra il-plaċebo	3.54 <sup>1</sup> <0.001 <sup>1</sup>	n/a <0.001 <sup>2</sup>
	(n=289)	(n=158)
	n/a <b>3.7 ± 1.4</b>	n/a 4.3 ± 1.5

<sup>1</sup> Ibbażat fuq ANCOVA bi trattament u l-pajjiż bħala fatturi u l-linja bażi ADAS-Cog bħala kovarjant. Bidla pożittiva tindika tijjib.

<sup>2</sup> Għal konvenjenza qed tintwera l-medja tad-dejta, l-analizi tal-kategoriji mwettqa skont it-test ta' van Elteren

ITT: Intenzjoni li jingħata trattament; RDO: Dawk li waqfu u ġew inklużi; LOCF: L-aħħar osservazzjoni trasferita 'l quddiem

Għalkemm intwera effett tat-trattament fil-popolazzjoni globali kollha tal-istudju, id-dejta indikat li kien hemm effett ta' kura aħjar meta mqabbel mal-plaċebo fis-sottogrupp ta' pazjenti b' dimenzja moderata assoċjata mal-marda ta' Parkinson. Hekk ukoll deher effett tal-kura aħjar f' dawk il-pazjenti b' allucinazzjonijiet viżivi (ara Tabella 6).

**Tabella 6**

<b>Dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmine</b>	<b>ADAS-Cog Plaċebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmine</b>	<b>ADAS-Cog Plaċebo</b>
	<b>Pazjenti b' allucinazzjonijiet viżwali</b>		<b>Pazjenti mingħajr allucinazzjonijiet viżwali</b>	
<b>Popolazzjoni ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Medja tal-linja bażi ± SD Bidla medja f'24 ġimgħa ± SD	25.4 ± 9.9 <b>1.0 ± 9.2</b>	27.4 ± 10.4 -2.1 ± 8.3	23.1 ± 10.4 <b>2.6 ± 7.6</b>	22.5 ± 10.1 0.1 ± 6.9
Differenza aġġustata tal-kura Valur p kontra il-plaċebo	4.27 <sup>1</sup> 0.002 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup> 0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pazjenti b' dimenzja moderata (MMSE 10-17)</b>		<b>Pazjenti b' dimenzja hafifa (MMSE 18-24)</b>	
<b>Popolazzjoni ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Medja tal-linja bażi ± SD Bidla medja f'24 ġimgħa ± SD	32.6 ± 10.4 <b>2.6 ± 9.4</b>	33.7 ± 10.3 -1.8 ± 7.2	20.6 ± 7.9 <b>1.9 ± 7.7</b>	20.7 ± 7.9 -0.2 ± 7.5
Differenza aġġustata tal-kura Valur p kontra il-plaċebo	4.73 <sup>1</sup> 0.002 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup> 0.010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Ibbażat fuq ANCOVA bi trattament u l-pajjiż bħala fatturi u linja bażi ADAS-Cog bħala kovarjant.

Bidla pożittiva tindika titjib.

ITT: Intenzjoni li jingħata trattament; RDO: Dawk li waqfu u ġew lura

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'rivastigmine f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dimenzja ta' Alzheimer u fit-trattament tad-dimenzja f'pazjenti bil-marda idjopatika tal-Parkinson (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Rivastigmine jiġi assorbit malajr u kompletament. L-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma jintlahqu wara madwar siegħa. Bħala konsegwenza ta' attività ta' rivastigmine mal-enzima bersalljata tagħha, iż-żieda fil-bijodisponibilità hija ta' madwar darba u nofs aktar minn dik mistennija biż-żieda fid-doża. Il-bijodisponibilità assoluta wara doża ta' 3 mg hi ta' madwar  $36\% \pm 13\%$ . Meta rivastigmine jingħata mal-ikel l-assorbiment ( $t_{max}$ ) jittardja b'90 min u  $C_{max}$  jonqos u l-AUC jiżdied b'madwar 30%.

### Distribuzzjoni

Rivastigmine jintrabat b'mod dgħajef mal-proteini fil-plażma b'madwar 40%. Huwa jaqsam malajr il-barriera bejn il-moħħ u d-demm u jidher li għandu volum ta' distribuzzjoni b'firxa ta' madwar 1.8 - 2.7 l/kg.

### Bijotrasformazzjoni

Rivastigmine jiġi mmetabolizzat malajr u b'mod estensiv għal metabolit decarbamylated (b'half-life fil-plażma ta' madwar siegħa), prinċipalment permezz ta' idroliżi li ssir b'cholinesterase. In vitro, dan il-metabolit juri inibizzjoni minima għal acetylcholinesterase (<10 %).

Skont studji *in vitro*, mhix mistennija ebda interazzjoni farmakokinetika bi prodotti mediċinali metabolizzati mill-izoenzimi tas-cytochrome li ġejjin: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, jew CYP2B6. Ibbażat fuq l-evidenza ta' studji fuq l-animali, l-izoenzimi tas-cytochrome P 450 importanti huma minimament involuti fil-metaboliżmu ta' rivastigmine. Wara doża minn ġol-vina ta' 0.2 mg, it-tneħħija totali mill-plażma ta' rivastigmine kienet ta' madwar 130 l/h, u din naqset għal 70 l/h wara doża minn ġol-vina ta' 2.7 mg.

### Eliminazzjoni

Ma jinstabx rivastigmine mhux mibdul fl-awrina; l-eliminazzjoni mill-kliwi tal-metaboliti hija l-mezz ewlieni ta' eliminazzjoni. Wara l-ġhoti ta'  $^{14}C$ -rivastigmine, l-eliminazzjoni mill-kliwi kienet mgħaġġla u kienet kważi kompluta (>90%) fi żmien 24 siegħa. Anqas minn 1 % tad-doża mogħtija giet eliminata mal-ippurgar. M'hemmx akkumulazzjoni ta' rivastigmine jew il-metabolit decarbamylated f'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-użu tan-nikotina jżid it-tneħħija orali ta' rivastigmine bi 23% f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer (n=75 li jpejpu u 549 li ma jpejpu) wara dozi sa 12-il mg/jum f'forma ta' kapsula orali ta' rivastigmine.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### L-anzjani

Filwaqt li l-bijodisponibilità ta' rivastigmine hija ogħla fl-anzjani milli f'żgħażaġh voluntiera b'saħħithom, studji fuq pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer bejn 50 u 92 sena ma wrew l-ebda tibdil fil-bijodisponibilità minhabba età.

#### Indeboliment epatiku

Is- $C_{max}$  ta' rivastigmine kien madwar 60% ogħla, u l-AUC ta' rivastigmine kien aktar mid-doppju f'individwi li kellhom indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom.

### Indeboliment renali

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' rivastigmine kienu aktar minn darbtejn oghla f'pazjenti li kellhom indeboliment tal-kliewi moderat meta mqabbla ma' individwi b'sahhithom; madankollu ma' kien hemm l-ebda tibdiliet fis-C<sub>max</sub> u AUC ta' rivastigmine f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tat-tossiċità bid-doża ripetuta li saru fuq firien, ġrieden u klieb, urew biss effetti assoċjati ma' azzjoni farmakoloġika eżagerata. Ma ġiet osservata l-ebda tossiċità fuq organi bersalljati. Ma ġew milħuqa l-ebda marġini ta' sigurtà għal espożizzjoni fil-bniedem fl-istudji fuq l-annimali minħabba s-sensittività tal-annimali użati.

Rivastigmine ma kienx mutaġeniku f'batterija ta' testijiet standard in vitro u in vivo, għajr f'test ta' aberazzjoni kromosomali f'limfoċiti umani periferali meta nġhatat doża ta' 10<sup>4</sup> darbiet mill-esponiment kliniku massimu. It-test tal-mikronukleju in vivo kien negattiv. Il-metabolit ewlieni NAP226-90 ukoll ma weriex potenzjal ġenotossiku.

Ma nstabt l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità fi studji fuq ġrieden u firien meta nġhatat id-doża massima ttollerata, għalkemm il-livell ta' rivastigmine u l-metabolit tiegħu, li kienu esposti għalih, kienu anqas minn dawk tal-bniedem. Meta ġew imqabbla mal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, l-espożizzjoni għal rivastigmine u l-metaboliti tiegħu kienet bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għad-doża massima rakkomandata fil-bniedem ta' 12 mg/jum; madankollu, meta mqabbla mad-doża massima fil-bniedem, livelli ta' bejn wieħed u ieħor 6 darbiet aktar kienu milħuqa fl-annimali.

Fl-annimali, rivastigmine jgħaddi mill-plaċenta u jiġi eliminat fil-ħalib. Studji orali fuq firien u fniek tqal ma taw ebda indikazzjoni ta' potenzjal teratoġeniku b'rivastigmine. Waqt studji ta' teħid mill-ħalq b'firien irġiel u nisa, ma kienx hemm effetti avversi minn rivastigmine fuq il-fertilità jew l-imġiba riproduttiva fil-ġenerazzjoni ta' kwalunkwe wieħed mill-ġenituri jew fil-frieħ tal-ġenituri.

Kien identifikat potenzjal ta' irritazzjoni hafifa fl-għajn/fil-mukoża minn rivastigmine waqt studju bil-fniek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Hypromellose  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium stearate

#### Il-qoxra tal-kapsula

##### *Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin*

Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Gelatine

##### *Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin*

Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)  
Gelatine

##### *Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin*

Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)  
Gelatine

Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)  
Gelatine

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Pakkett ta' folji (fojl tal-PVC/PVDC/Alu): 14 (għal 1.5 mg biss), 28, 30, 56, 60 jew 112-il kapsula iebsa f'kaxxa.

Reċipjent HDPE: 200 jew 250 kapsula iebsa f'kaxxa.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin

14-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/001  
28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/002  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/003  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/004  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/005  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/006  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/047  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/008  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/009  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/010  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/011  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/012

200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/048  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/013

Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/014  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/015  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/016  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/017  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/018  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/049  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/019

Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/020  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/021  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/022  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/023  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/024  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/050  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/025

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Mejju 2009  
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Jannar 2014

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nimvastid 1.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq  
Nimvastid 3 mg pilloli li jinhallu fil-halq  
Nimvastid 4.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq  
Nimvastid 6 mg pilloli li jinhallu fil-halq

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Nimvastid 1.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 1.5 mg rivastigmine.

### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha 5.25 µg sorbitol (E420).

### Nimvastid 3 mg pilloli li jinhallu fil-halq

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 3 mg rivastigmine.

### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha 10.5 µg sorbitol (E420).

### Nimvastid 4.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 4.5 mg rivastigmine.

### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha 15.75 µg sorbitol (E420).

### Nimvastid 6 mg pilloli li jinhallu fil-halq

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 6 mg rivastigmine.

### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha 21 µg sorbitol (E420).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinhall fil-halq

Il-pilloli huma tondi u bojod.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' sintomi ta' dimenzja ta' Alzheimer li jkunu ħfief għal severi b' mod moderat.  
Trattament ta' sintomi ta' dimenzja li jkunu ħfief għal severi b' mod moderat f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson idjopatika.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun segwita minn tabib li għandu esperjenza fid-dijanżosi u l-kura ta' dimenzja ta' Alzheimer jew dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson. Id-dijanżosi għandha tigi magħmula skont il-linji gwida kurrenti. It-terapija b'rivastigmine għandha tinbeda biss jekk persuna li

tista' tagħti l-kura tkun disponibbli biex timmonitorja regolarment it-tehid tal-prodott mediċinali mill-pazjent.

#### Požoloġija

Rivastigmine għandu jingħata darbtejn kuljum, mal-ikliet ta' filgħodu u ta' filgħaxija.

Il-pillola ta' Nimvastid li tinhall fil-halq għandha titqiegħed fil-halq, fejn għandha tinhall malajr fis-saliva, sabiex tkun tista' tinbela' faċilment. It-tneħħija tal-pillola li tinhall fil-halq intatta hija diffiċli. Peress li l-pillola li tinhall fil-halq hija fragli, għandha tittiehed minnufih malli tinfetaħ il-folja.

Il-pillola ta' rivastigmine li tinhall fil-halq hi bijoekwivalenti għal kapsuli ta' rivastigmine, b'rata u anke firxa ta' assorbiment simili. Għandha l-istess dożaġġ u frekwenza ta' amministrazzjoni bħal kapsuli ta' rivastigmine. Il-pilloli ta' rivastigmine li jinħallu fil-halq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal kapsuli ta' rivastigmine.

#### Doża tal-bidu

1.5 mg darbtejn kuljum.

#### Tittrazzjoni tad-doża

Id-doża tal-bidu hi ta' 1.5 mg darbtejn kuljum. Jekk wara minimu ta' ġimagħtejn ta' kura din id-doża tiġi ttollerata sew, id-doża tista' tiġi miżjuda għal 3 mg darbtejn kuljum. Żidiet sussegwenti għal 4.5 mg u mbagħad għal 6 mg darbtejn kuljum għandhom jiġu bbażati fuq kemm il-pazjent jittolera d-doża attwali. Dawn iż-żidiet jistgħu jiġu kkunsidrati wara minimu ta' ġimagħtejn ta' trattament b'dak il-livell ta' doża.

Jekk jiġu osservati reazzjonijiet avversi (eż. dardir, remettar, uġiġh ta' żaqq jew nuqqas t'aptit) tnaqqis fil-piż jew sintomi ekstrapiramidali imorru għall-aġġar (eż. roġħda) f'pazjenti b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson waqt it-trattament, dawn jistgħu jitnaqqsu billi tiġi maqbuża doża waħda jew aktar. Jekk ir-reazzjonijiet avversi jippersistu, id-doża ta' kuljum għandha tiġi mnaqqsa temporanjament għal dik id-doża li qabel kienet ittolerata sew, jew jitwaqqaf it-trattament.

#### Doża ta' manteniment

Id-doża effettiva hija ta' bejn 3 u 6 mg darbtejn kuljum; biex jinkiseb l-aħjar benefiċċju mill-kura, il-pazjenti għandhom jinżammu fuq l-aktar doża għolja li jittolleraw. Id-doża massima rrakkomandata ta' kuljum hi ta' 6 mg darbtejn kuljum.

Id-doża ta' manteniment tista' titkompla sakemm tkun ta' benefiċċju terapewtiku għall-pazjent. Għalhekk il-benefiċċju kliniku ta' rivastigmine għandu jiġi evalwat fuq bażi regolari, speċjalment għal dawk il-pazjenti li jkun qed jiġu ttrattati b'doži ta' anqas minn 3 mg darbtejn kuljum. Jekk wara 3 xhur ta' kura bid-doża ta' manteniment, ir-rata li biha s-sintomi ta' dimenzja ma titjieb, it-trattament għandu jitwaqqaf. Wieħed għandu jikkunsidra le jwaqqaf il-ura jekk ma jkunx hemm effett terapewtiku ċar.

Ir-rispons individwali għal rivastigmine ma jistax jiġi mbassar. Madankollu, l-effett deher aħjar f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson b'dimenzja moderata. Hekk ukoll kien osservat effett aħjar bil-kura f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson b'alluċinazzjonijiet viżivi (ara sezzjoni 5.1).

L-effett tal-kura ma ġiex studjat fi provi, ikkontrollati bi placebo, għal aktar minn 6 xhur.

#### Meta terġa' tinbada t-terapija

Jekk il-kura tiġi mwaqqfa għal aktar minn tlitt ijiem, din għandha terġa' tinbada b'doża ta' 1.5 mg darbtejn kuljum. Iż-żieda fid-doża mbagħad għandha tiġi magħmula hekk kif spjegat hawn fuq.

#### Indeboliment renali u epatiku

M'hemm b'żonn ta' aġġustar tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku minn hafif għal moderat. Madankollu, minhabba żieda fl-esponiment f'dawn il-popolazzjonijiet ir-rakkomandazzjonijiet sabiex id-doża tkun miżjuda skond it-tolleranza ta' l-individwu għandhom jiġu

segwiti bir-reqqa minhabba li pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi dipendenti fuq id-doża. Pazjenti b'indeboliment epatiku sever ma kinux studjati, madankollu, pilloli li jinħallu fil-ħalq Nimvastid jistgħu jintużaw f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti sakemm ikun hemm monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Nimvastid fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fejn jidhol it-trattament tal-marda ta' Alzheimer.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali huwa kontra-indikat għal pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għas-sustanza attiva rivastigmine, għal derivattivi tat-tip carbamate jew għal xi sustanzi mhux attivi mniżżla f'sezzjoni 6.1.

Teżisti storja ta' reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

L-inkidenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi ġeneralment jiżiedu b'dozi aktar għoljin. Jekk il-kura tiġi mwaqqfa għal aktar minn tlitt ijiem, din għandha terġa' tinbeda b'1.5 mg darbtejn kuljum, sabiex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi (eż. rimettar).

Jista' jkun hemm reazzjonijiet minhabba l-garża ta' rivastigmine fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-ġilda u li normalment ikunu ħfief jew moderati fl-intensità. Dawn ir-reazzjonijiet mhumiex fihom infushom indikazzjoni ta' sensittività. Madanakollu, l-użu tal-garża ta' rivastigmine jista' jwassal għal dermatite minhabba kuntatt allergiku.

Wiehed għandu jissuspetta li hemm dermatite minhabba kuntatt allergiku jekk ir-reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni jinfirxu lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk ikun hemm evidenza ta' reazzjoni lokali aktar qawwija (eż. žieda fl-eritema, edima, infafet, bżieżaq) u jekk is-sintomi ma jmorrux għall-aħjar b'mod qawwi fi żmien 48 siegħa minn meta titneħħa l-garża. F'każijiet bħal dawn, it-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet fis-sit tal-applikazzjoni li jissuġġerixxu dermatite minhabba kuntatt allergiku għall-garża ta' rivastigmine u li xorta għad għandhom bżonn it-trattament b'rivastigmine għandhom jaqilbu biss għal rivastigmine mill-ħalq wara li testijiet allergiċi negattivi u taħt kontroll mediku mill-qrib. Jista' jkun li xi pazjenti li spicċaw sensittivi għal rivastigmine wara li kienu esposti għall-garża ta' rivastigmine ma jkunux jistgħu jieħdu rivastigmine fl-ebda forma.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm rapporti rari minn pazjenti li esperjenzaw dermatite allergika (mifruxa) meta mogħtija rivastigmine irrispettivament mill-mod kif dan ingħata (mill-ħalq, mill-ġilda). F'dawn il-każijiet, it-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Wiehed għandu jgħarraf kif jixraq lill-pazjenti u lil min jipprovdi l-kura.

Tittrazzjoni tad-doża: Ġew osservati reazzjonijiet avversi (eż. pressjoni għolja u alluċinazzjonijiet f'pazjenti b'dimenzja ta' Alzheimer u sintomi ekstrapiramidali li jmorru għall-aħjar, l-aktar roġħda, f'pazjenti b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson) ftit wara li ġiet miżjuda d-doża. Dawn jistgħu jitjiebu bi tnaqqis fid-doża. F'każijiet oħra rivastigmine ġie mwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Jista' jkun hemm problemi fis-sistema gastrointestinali bħal dardir, rimettar u dijarea huma relatati mad-doża u, l-aktar meta tinbeda l-kura u/jew meta tiżdied id-doża (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jseħħu b'mod aktar komuni fin-nisa. Pazjenti li juru sinjali jew sintomi ta' deidrazzjoni minhabba rimettar jew dijarea kontinwi jistgħu jiġu kkurati bl-għoti ta' fluwidi mill-vina u billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża kemm-il darba dak li jkun jinduna bihom u jittrattahom

minnufih. Id-deidrazzjoni tista' tkun assoċjata ma' episodji serji.

Pazjenti li jbatu bil-marda ta' Alzheimer jistgħu jonqsu fil-piż. Inibituri tat-tip cholinesterase, li jinkludu rivastigmine, kienu assoċjati ma' tnaqqis fil-piż f'dawn il-pazjenti. Waqt it-terapija, il-piż tal-pazjent għandu jiġi mmonitorat.

F'każ li l-pazjent jibda jirrimetti hafna meta jingħata trattament b'rivastigmine, id-doża għandha tiġi aġġustata kif hemm irrakkomandat f'sezzjoni 4.2. Xi każijiet ta' rimettar sever kienu assoċjati ma' tiċrit tal-esofagu (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-każijiet deheru l-aktar wara židiet fid-doża jew b'doži għoljin ta' rivastigmine.

Jista' jsehh titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma fil-pazjenti ttrattati b'ċerti prodotti li jinibixxu cholinesterase inkluż rivastigmine. Rivastigmine jista' jikkawża bradikardija li tikkostitwixxi fattur ta' riskju fl-okkorrenza ta' torsade de pointes, b'mod predominanti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju. Għandha tingħata attenzjoni f'pazjenti b'titwil tal-QTc diġà eżistenti, jew fil-passat mediku tal-familja, jew b'riskju oġġla li jiżviluppaw torsade de pointes; pereżempju, daww b'insuffiċjenza tal-qalb mhux ikkompensata, infart mijokardiku riċenti, bradiarritmiji, predispożizzjoni għal ipokalemija jew ipomagnesimja, jew l-użu konkomitanti ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinduċu titwil tal-QT u/jew torsade de pointes. Jista' jkun meħtieġ ukoll monitoraġġ kliniku (ECG) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Attenzjoni għandha tingħata meta rivastigmine jintuża f'pazjenti b'sindromu ta' sinus marid jew b'difetti tal-mewġa tat-trasmisjoni (blokk sino-atrijali, blokk atri-ventrikulari) (ara sezzjoni 4.8).

Rivastigmine jista' jġib zieda fit-tnixxija tal-aċidu fl-istonku. Attenzjoni għandha tittiehed meta jkun qed jiġu ttrattati pazjenti b'ulċera attiva fl-istonku jew fid-duwodenu jew pazjenti predisposti għal dawn il-kundizzjonijiet.

L-impedituri ta cholinesterase għandhom jiġu preskritti b'attenzjoni lil pazjenti bi storja ta' aźma jew mard pulmonarju ostruttiv.

Il-kolinomimetici jistgħu jinduċu jew jaggravaw problemi biex tgħaddi l-awrina, u aċċessjonijiet. Wiehed għandu joqgħod attent meta jkun qed jiġu ttrattati pazjenti predisposti għal dan il-mard

L-użu ta' rivastigmine f'pazjenti li jbatu b'dimenzja severa ta' Alzheimer jew dik assoċjata mal-marda ta' Parkinson, b'tipi oħra ta' dimenzja jew b'tipi oħra ta' mard li jxekklu l-memorja (eż. tnaqqis fil-konjizzjoni relatat mal-età) għadu ma' għie x mistharreġ u għalhekk l-użu f'dawn il-pazjenti mhuwiex irrakkomandat.

Bħal kolinomimetriċi oħrajn, rivastigmine jista' jharrax jew jikkawża sintomi ekstrapiramidali. Gew osservati aggravar (li jinkludi bradikardja, diskajniżja, pass mhux normali) u zieda fil-każijiet jew s-severità tat-treghid f'pazjenti li jbatu b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-każijiet wasslu għat-twaqqif ta' rivastigmine f'xi pazjenti (eż. twaqqif minhabba t-treghid 1.7% fuq rivastigmine kontra 0% tal-plaċebo). Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku għal dawn ir-reazzjonijiet avversi.

#### Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku klinikament sinifikanti jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Rakkomandazzjonijiet biex id-doża tiġi miżjuda skont it-tolleranza individwali għandhom jiġu segwiti mill-qrib. Pazjenti b'indeboliment epatiku gravi ma' għewx studjati. Madanakollu, Nimvastid jista' jintuża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti u għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib jekk meħtieġ.

Pazjenti li jkollhom piż taħt il-50 kg jista' jkollhom aktar reazzjonijiet avversi u hemm aktar ċans li jwaqqfuh minhabba r-reazzjonijiet avversi.

#### Nimvastid fih sorbitol (E420)

Għandu jittiehed kont ta' l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Bħala sustanza li xxekkel il-cholinesterase, rivastigmine jista' jeżagera l-effetti rilassanti tal-muskoli tat-tip succinylcholine waqt il-loppju. Kawtela hija rakkomandata meta jiġu biex jintgħażlu sustanzi anestetici. Aġġustamenti possibbli fid-doża jew it-twaqqif temporanju tat-trattament għandu jiġi kkonsidrat.

Minhabba l-effetti farmakodinamici u l-effetti addittivi possibbli tiegħu, rivastigmine m'għandux jingħata fl-istess hin ma' sustanzi oħrajn tat-tip kolinomimetici. Rivastigmine jista' jfixxkel l-attività ta' prodotti mediċinali tat-tip antikolinergici (eż. oxybutynin, tolterodine).

Ġew irrapportati effetti addittivi li jwasslu għal bradikardija (li tista' tirriżulta f' sinkope) bl-użu kkombinat ta' diversi imblukkaturi beta (inkluż atenolol) u rivastigmine. L-imblukkaturi beta tat-tip kardjovaskulari mistennija jkunu assoċjati mal-akbar riskju, iżda waslu wkoll rapporti dwar pazjenti li jużaw imblukkaturi beta oħrajn. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent meta rivastigmine jiġi kkombinat mal-imblukkaturi beta kif ukoll ma' agenti oħrajn li jikkawżaw bradikardija (eż. agenti antiarritmici tal-kategorija III, antagonisti tal-kanali tal-calcium, digitalis glycoside, pilocarpin).

Peress li bradikardija tikkostitwixxi fattur ta' riskju fl-okkorrenza ta' torsades de pointes, il-kombinazzjoni ta' rivastigmine ma' prodotti mediċinali li jinduċu titwil tal-QT jew torsades de pointes bħal antipsikotici jiġifieri xi phenothiazines (chlorpromazine, levomepromazine), benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, haloperidol, droperidol, cisapride, citalopram, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, methadone, pentamidine u moxifloxacin għandha tiġi osservata b'attenzjoni u jista' jkun meħtieġ ukoll monitoraġġ kliniku (ECG).

Fi studju fuq voluntiera b'saħħithom, ma dehret l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn rivastigmine u digoxin, warfarin, diazepam jew fluoxetine. Iż-żieda fil-hin tal-protrombin li hija kkaġunata minn warfarin mhix affettwata meta jingħata rivastigmine. Ma ġew osservati l-ebda effetti ħżiena fuq il-konduttività kardijaka, meta ngħataw digoxin u rivastigmine fl-istess hin.

Minhabba l-metabolizmu tiegħu, mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet metabolici ma' prodotti mediċinali oħra, għalkemm rivastigmine jista' jinibixxi l-metabolizmu ta' sustanzi oħra li jsir permezz ta' butrylcholinesterase.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

F'animali tqal, rivastigmine u/jew il-metaboliti tiegħu għaddew fil-plaċenta. Mhuwiex magħruf jekk dan isehhx fil-bnedmin. M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Fi studji ta' madwar/wara t-twelid li saru fuq il-firien, ġiet osservata żieda fiż-żmien ta' ġestazzjoni. Rivastigmine m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'żonn ċar.

##### Treddigh

Fl-animali rivastigmine jōħroġ mal-halib. Mhux magħruf jekk rivastigmine jōħroġ mal-halib tas-sider tal-bnedem. Għalhekk, in-nisa li jkunu qed jieħdu rivastigmine m'għandhomx ireddgħu.

##### Fertilità

Ma kenux osservati effetti avversi minhabba rivastigmine fuq il-fertilità jew l-imġiba riproduttiva fil-firien (ara sezzjoni 5.3). L-effetti ta' rivastigmine fuq il-fertilità fost il-bnedmin mhumiex magħrufa.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-marda ta' Alzheimer tista' tikkawża tnaqqis gradwali fil-ħila tas-sewqan jew tikkomprometti l-ħila biex jithaddem makkinarju. Barra dan, rivastigmine jista' jikkaġuna sturdament jew nġhas, l-aktar fil-bidu tal-kura jew meta tkun qed tiżdied id-doża. Bħala konsegwenza, rivastigmine għandu effett żgħir jew moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Għalhekk, il-ħila li jkomplu jsuqu jew li jhaddmu magni kumplessi, ta' pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer u li jkunu qed jieħdu rivastigmine, għandha tiġi evalwata bħala rutina mit-tabib li jkun qed jagħtihom il-kura.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs) komuni rrapportati huma dawk gastrointestinali, li jinkludu dardir (38%) u remettar (23%), speċjalment waqt li tkun qed tiġi miżjuda d-doża. Waqt studji kliniċi, il-pazjenti nisa kienu aktar suxxettibbli minn pazjenti rġiel għal reazzjonijiet gastrointestinali avversi u tnaqqis fil-piż minħabba l- medicina.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 u Tabella 2 huma mnizzla skont is-sistema tal-klassifika tal-orgni u l-kategorija tal-frekwenza f'MedDRA. Kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati hawn taħt f'Tabella 1, kienu miġbura minn pazjenti kkurati b'rivastigmine għal dimenzja t'Alzheimer.

**Tabella 1**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b> Rari ħafna	Infezzjoni fis-sistema tal-awrina
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjon</b> Komuni ħafna Komuni Mhux magħruf	Anoreksja Tnaqqis fl-aptit Deidrazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b> Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Rari ħafna Mhux magħruf	Holm ikrah Aġitazzjoni Konfużjoni Ansjetà Nuqqas ta' rqaq Depressjoni Allucinazzjonijiet Aggressjoni, irrikwitezza
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b> Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Rari Rari ħafna	Sturdament Uġiġħ ta' ras Nġhas tqil Rogħda Sinkope Aċċessjonijiet Sintomi ekstrapiramidali (li jinkludu aggravar tal-marda ta' Parkinson)

<b>Disturbi fil-qalb</b> Rari Rari hafna  Mhux magħruf	<i>Angina pectoris</i> Problemi fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb (eż. bradikardija, imblukkar atrijuventrikulari, fibrillazzjoni tal-atrija u takikardija) Sindromu ta' sinus marid
<b>Disturbi vaskulari</b> Rari hafna	Pressjoni għolja
<b>Disturbi gastrointestinali</b> Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni Rari Rari hafna Rari hafna Mhux magħruf	Dardir Remettar Dijarea Ugħigħ ta' żaqq u dispepsja Ulċeri fl-istonku u duwodenali Emorragija gastrointestinali Pankreatite Xi kazijiet ta' remettar sever kienu assoċjati ma' ticrit tal-esofagu (ara sezzjoni 4.4).
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b> Mhux komuni Mhux magħruf	Livell oghla tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied Epatite
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> Komuni Rari Mhux magħruf	Iperidrozi Raxx Ħakk, dermatite allergika (mifruxa)
<b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> Komuni Komuni Mhux komuni	Gheja u astenja Thossok ma tiflahx Waqgħa aċċidentali
<b>Investigazzjonijiet</b> Komuni	Tnaqqis fil-piż

It-Tabella 2 turi reazzjonijiet avversi rrapportati waqt studji kliniċi mwettqa f'pazjenti b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson ittrattati bil-kapsuli rivastigmine.

**Tabella 2**

<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b> Komuni Komuni	Nuqqas ta' aptit Deidrazzjoni
<b>Disturbi psikjatriċi</b> Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux magħruf	Nuqqas ta' rqađ Ansjetà Irrikwitezza Alluċinazzjonijiet, viżivi Dipressjoni Aggressjoni

<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b> Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni	Tregħid Sturdament Ngħas tqil Ugħigh ta' ras Marda ta' Parkinson (taggrava) Bradikinesja Diskinesja Ipokajneżja Riġidità tar-rota tal-ingranaġġ Distonja
<b>Disturbi fil-qalb</b> Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux magħruf	Bradikardja Fibrillazzjoni atrijali Imblokk atrijuventrikulari Sindrome tas-sinus marid
Disturbi vaskulari Komuni Mhux komuni	Pressjoni għolja Pressjoni baxxa
<b>Disturbi gastrointestinali</b> Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni Komuni	Tqalligh Remettar Dijarea Ugħigh addominali u dispesja Tnixxija eċċessiva ta' bżieq
<b>Disturbi fil-fwied u l-marrara</b> Mhux magħruf	Epatite
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b> Komuni Mhux komuni	Iperidroži Dermatite allergika (mifruxa)
<b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> Komuni hafna Komuni Komuni Komuni	Taqaq Għeja kbira u astenja Disturbi fil-mixi Parkinson fil-mixi

Tabella 3 telenka n-numru u l-percentwal ta' pazjenti minn studju kliniku speċifiku ta' 24 ġimgħa li sar b'rivastigmine f'pazjenti bid-dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson b'każijiet avversi li kienu ddefiniti minn qabel li jistgħu jirriflettu aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson.

**Tabella 3**

<b>Każijiet avversi ddefiniti minn qabel li jistgħu jirriflettu aggravament tas-sintomi tal-marda ta' Parkinson f'pazjenti b'dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson</b>	<b>Rivastigmine n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Total ta' pazjenti studjati	362 (100)	179 (100)
Total ta' pazjenti b'effetti avversi definiti minn qabel	99 (27.3)	28 (15.6)



Tertir	37 (10.2)	7 (3.9)
Waqgħa	21 (5.8)	11 (6.1)
Mard ta' Parkinson (li jaggrava)	12 (3.3)	2 (1.1)
Tnixxija eċċessiva ta' bżieq	5 (1.4)	0
Diskajnesja	5 (1.4)	1 (0.6)
Sintomi tal-marda ta' Parkinson	8 (2.2)	1 (0.6)
Ipokajnesia	1 (0.3)	0
Disturbi fil-moviment	1 (0.3)	0
Bradajkinesja	9 (2.5)	3 (1.7)
Distonja	3 (0.8)	1 (0.6)
Mixi mhux normali	5 (1.4)	0
Ebusija fil-muskoli	1 (0.3)	0
Disturbi fl-ekwilibrju	3 (0.8)	2 (1.1)
Riġidità muskolu-skeletrali	3 (0.8)	0
Ebusija tal-ġisem	1 (0.3)	0
Taħsir fil-funzjoni taċ-ċaqlieq	1 (0.3)	0

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V**.

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi

Il-maġġoranza tal-każijiet li ħadu doża eċċessiva ma żviluppawx sinjali jew sintomi kliniċi, u kważi l-pazjenti kollha li kienu involuti komplew il-kura b'rivastigmine 24 siegħa wara d-doża eċċessiva.

Kienet irrapportata tossiċità kolinerġika b'sintomi muskariniċi li huma osservati b'avvelenament moderat bħal mijosi, fwawar, disturbi diġestivi inklużi uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea, bradikardija, bronkospazmu u zieda ta' sekrezzjonijiet mill-bronki, għaraq eċċessiv, awrina u/jew purgar involontarji, dmugh, pressjoni baxxa u sekrezzjoni eċċessiva ta' bżieq.

F'każijiet aktar severi jistgħu jiżviluppaw effetti nikotiniċi bħal dgħufija muskolari, faxxikulazzjonijiet, aċċessjonijiet u arrest respiratorju b'possibbiltà ta' riżultat fatali.

Barra dan kien hemm każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, nġhas, stat konfuż, pressjoni għolja, alluċinazzjonijiet u telqa.

### Immaniġġjar

Peress li rivastigmine għandu half-life ta' madwar siegħa, u l-inibizzjoni ta' acetylcholinesterase ddum madwar 9 sigħat, huwa rrakkomandat li fil-każijiet ta' doża eċċessiva mingħajr sintomi m'għandux jingħata doża oħra ta' rivastigmine qabel ma jgħaddu 24 siegħa. Fil-każ ta' doża eċċessiva akkumpanjata b'dardir u remettar, wiehed għandu jikkunsidra l-użu ta' antiemetiċi. Kura sintomatika għal reazzjonijiet avversi oħra għandha tingħata jekk meħtieġ.

F'każ ta' doża eċċessiva, jista' jintuża l-atropina. Fil-bidu huwa rrakkomandat li tintuża doża ta' 0.03 mg/kg atropine sulphate li tingħata minn ġol-vina, b'doži oħra ibbażati fuq ir-rispons kliniku. L-użu ta' scopolamine bħala antidot mhux irrakkomandat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: psikoanalettiċi, anticholinesterases, Kodiċi ATC: N06D A03.

Rivastigmine huwa inibitur ta' acetyl- u butyryl-cholinesterase tat-tip carbamate, li hu maħsub li jiffaċilita t-trasmissjoni kolinerġika fin-newroni billi jnaqqas id-degradazzjoni ta' acetylcholine li jkun meħlus minn newroni kolinerġiċi b'funzjoni intatta. Għalhekk, rivastigmine jista' jkollu effett li jtejjeb id-diffikultajiet ta' konjizzjoni fid-dimenzja, li jsiru b'mod kolinerġiku u li huma assoċjati mal-marda ta' Alzheimer u l-marda ta' Parkinson.

Rivastigmine jaġixxi mal-enzimi bersalljati tiegħu billi jiffirma kumpless marbut b'mod kovalenti li temporanjament jagħmel l-enzimi inattivi. F'għuvintur b'saħħithom, doża orali ta' 3 mg tnaqqas l-attività ta' acetylcholinesterase (AChE) fis-CSF b'madwar 40 % fi żmien l-ewwel siegħa u nofs wara li tkun ingħatat. L-attività tal-enzima tirritorna għal-livelli tal-linja bażi madwar 9 sigħat wara li l-effett inibitorju massimu jkun intlaħħaq. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer, l-inibizzjoni ta' AChE fis-CSF b'rivastigmine kienet tiddependi fuq id-doża, meta d-doża kienet sa 6 mg darbtejn kuljum, li hija l-ogħla doża ttestjata. L-inibizzjoni tal-attività tat-tip butyrylcholinesterase fis-CSF f'14-il pazjent bil-marda ta' Alzheimer li kienu ttrattati b'rivastigmine kienet simili għal dik ta' AChE.

#### Studji kliniċi f' dimenzja ta' Alzheimer

L-effikaċja ta' rivastigmine kienet stabbilita permezz ta' tliet għoddod ta' stima indipendenti u speċifiċi għad-dominju, u dawn kienu stmati f'intervalli perjodiċi waqt perjodi ta' trattament ta' 6 xhur. Dawn jinkludu l-ADAS-Cog (Skala ta' Evalwazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer – Sottoskala konjittiva, sistema ta' kejl tal-konjizzjoni bbażata fuq il-ħila), is-CIBIC-Plus (Intervista mit-Tabib Imsejsa fuq Impressjoni ta' Change-Plus, stima globali komprensiva tal-pazjent mit-tabib, li tinkorpora l-involviment ta' min ikun qed jieħu ħsieb il-kura tas-saħħa), u l-PDS (Skala ta' Deterjorazzjoni Progressiva, stima magħmula minn min ikun qed jieħu ħsieb il-kura tas-saħħa, ta' l-attivitajiet tal-hajja ta' kuljum li jinkludu l-iġene personali, l-ikel, l-ilbies, il-faċendi tad-dar bhax-xiri, iż-żamma tal-ħila li wieħed jorjenta ruħu fl-ambjent tal-madwar, kif ukoll l-involviment f'attivitajiet relatati ma' finanzi eċċ.).

Il-pazjenti studjati kellhom punteġġ MMSE (Eżami Żgħir tal-Istat Mentali) ta' 10 – 24.

It-Tabella 4 hawn taħt turi r-riżultati ta' pazjenti li wrew titjib klinikament rilevanti, li kienu migbura minn żewġ studji bid-doża flessibbli minn tliet studji ewlenin multiċentrali mifruxa fuq 26 gimgħa f'pazjenti li jbatu minn dimenzja ta' Alzheimer minn ħafifa sa moderatament severa. F'dawn l-istudji, it-titjib klinikament rilevanti kien definit *a priori* bħala mill-inqas b'4 punti fl-ADAS-Cog, bħala titjib fis-CIBIC-Plus, jew tal-anqas titjib tal 10 % fil-PDS.

Barra dan, definizzjoni *post-hoc* ta' reazzjoni hija mogħtija fl-istess tabella. Definizzjoni sekondarja ta' rispons kienet teħtieġ titjib ta' 4 punti jew aktar fl-ADAS-Cog, u mingħajr ma' tmur għall-aġħar fis-CIBIC-Plus, kif ukoll fil-PDS. Id-doża medja attwali ta' kuljum għal dawk li wrew rispons fil-grupp ta' minn 6 - 12-il mg, li tikkorrispondi ma' din id-definizzjoni, hija ta' 9.3 mg. Huwa importanti li wieħed jinnota li l-iskali wżati f'din l-indikazzjoni jvarjaw, u li l-paraguni diretti tar-riżultati għal sustanzi terapewtiċi differenti mhumiex validi.

**Tabella 4**

Kejl tar-Rispons	Pazjenti b'Rispons Klinikament Sinifikanti (%)			
	Intenzjoni li Tittratta		Intenzjoni li Tittratta	
	Rivastigmine 6–12 mg N=473	Plaċebo N=472	Rivastigmine 6–12 mg N=379	Plaċebo N=444
ADAS-Cog: titjib ta' mill-anqas 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: titjib	29***	18	32***	19
PDS: titjib ta' mill-inqas 10%	26***	17	30***	18
Titjib ta' mill-inqas 4	10*	6	12**	6

punti fl-ADAS-Cog u li ma jhzienux is-CIBIC-Plus u PDS				
--	--	--	--	--

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

### Studji kliniċi ta' dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson

L-effikaċja ta' rivastigmine f' dimenzja assoċjata mal-marda tal-Parkinson intweriet fi studju ewlieni ta' 24 ġimgħa, multiċentriku, double-blind bi placebo bħala kontroll, u bil-fazi tal-estenzjoni tiegħu ta' 24 ġimgħa bit-tikketta mikxufa. Il-pazjenti involuti f' dan l-istudju kellhom puntegg ta' MMSE (Eżami Qasir tal-Istat Mentali) ta' 10-24. L-effikaċja kienet stabbilita bl-użu ta' żewġ skali indipendenti li kienu analizzati f' intervalli regolari waqt il-perijodu ta' sitt xhur kura hekk kif tidher f' Tabella 5 hawn taħt: ADAS-Cog, il-kejl ta' konjizzjoni, u l-miżura globali ADCS-CGIC (Studju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer - L-impressjoni Globali tat-Tabib fuq il-Bidla).

**Tabella 5**

Dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
<b>Popolazzjoni ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Medja tal-linja bażi ± SD	23.8 ± 10.2	24.3 ± 10.5	n/a	n/a
Bidla medja f' 24 ġimgħa ± SD	<b>2.1 ± 8.2</b>	-0.7 ± 7.5	<b>3.8 ± 1.4</b>	4.3 ± 1.5
Differenza aġġustata tal-kura	2.88 <sup>1</sup>		n/a	
Valur p kontra il-placebo	<0.001 <sup>1</sup>		0.007 <sup>2</sup>	
<b>Popolazzjoni ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Medja tal-linja bażi ± SD	24.0 ± 10.3	24.5 ± 10.6	n/a	n/a
Bidla medja f' 24 ġimgħa ± SD	<b>2.5 ± 8.4</b>	-0.8 ± 7.5	<b>3.7 ± 1.4</b>	4.3 ± 1.5
Differenza aġġustata tal-kura	3.54 <sup>1</sup>		n/a	
Valur p kontra il-placebo	<0.001 <sup>1</sup>		<0.001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Ibbażat fuq ANCOVA bi trattament u l-pajjiż bħala fatturi u l-linja bażi ADAS-Cog bħala kovarjant. Bidla pożittiva tindika titjib.

<sup>2</sup> Għal konvenjenza qed tintwera l-medja tad-dejta, l-analizi tal-kategoriji mwettqa skont it-test ta' van Elteren

ITT: Intenzjoni li jingħata trattament; RDO: Dawk li waqfu u ġew inklużi; LOCF: L-aħħar osservazzjoni trasferita 'l quddiem

Għalkemm intwera effett tat-trattament fil-popolazzjoni globali kollha tal-istudju, id-dejta indikat li kien hemm effett ta' kura aħjar meta mqabbel mal-placebo fis-sottogrupp ta' pazjenti b' dimenzja moderata assoċjata mal-marda ta' Parkinson. Hekk ukoll deher effett tal-kura aħjar f' dawk il-pazjenti b' alluċinazzjonijiet viżivi (ara Tabella 6).

**Tabella 6**

Dimenzja assoċjata mal-marda ta' Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	<b>Pazjenti b' alluċinazzjonijiet</b>		<b>Pazjenti mingħajr</b>	

	<b>viżwali</b>		<b>alluċinazzjonijiet viżwali</b>	
<b>Popolazzjoni ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Medja tal-linja bażi ± SD	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Bidla medja f'24 ġimgħa ± SD	<b>1.0 ± 9.2</b>	-2.1 ± 8.3	<b>2.6 ± 7.6</b>	0.1 ± 6.9
Differenza aġġustata tal-kura	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
Valur p kontra il-plaċebo	0.002 <sup>1</sup>		0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pazjenti b'dimenzja moderata (MMSE 10-17)</b>		<b>Pazjenti b'dimenzja hafifa (MMSE 18-24)</b>	
<b>Popolazzjoni ITT + RDO population</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Medja tal-linja bażi ± SD	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Bidla medja f'24 ġimgħa ± SD	<b>2.6 ± 9.4</b>	-1.8 ± 7.2	<b>1.9 ± 7.7</b>	-0.2 ± 7.5
Differenza aġġustata tal-kura	4.73 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup>	
Valur p kontra il-plaċebo	0.002 <sup>1</sup>		0.010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Ibbażat fuq ANCOVA bi trattament u l-pajjiż bħala fatturi u linja bażi ADAS-Cog bħala kovarjant. Bidla pożittiva tindika titjib.

ITT: Intenzjoni li jingħata trattament; RDO: Dawk li waqfu u ġew lura.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'rivastigmine f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tad-dimenzja ta' Alzheimer u fit-trattament tad-dimenzja f'pazjenti bil-marda idjopatika tal-Parkinson (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-pillola li tinħall fil-ħalq ta' Rivastigmine hi bijoekwivalenti għal kapsuli ta' rivastigmine b'rata u firxa ta' assorbiment simili. Il-pilloli li jinħallu fil-ħalq ta' rivastigmine jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal kapsuli ta' rivastigmine.

### Assorbiment

Rivastigmine jiġi assorbit malajr u kompletament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu wara madwar siegħa. Bħala konsegwenza ta' attività ta' rivastigmine mal-enzima bersalljata tagħha, iż-żieda fil-bijodisponibilità hija ta' madwar darba u nofs aktar minn dik mistennija biż-żieda fid-doża. Il-bijodisponibilità assoluta wara doża ta' 3 mg hi ta' madwar 36% ± 13%. Meta rivastigmine jingħata mal-ikel l-assorbiment ( $t_{max}$ ) jittardja b'90 min u  $C_{max}$  jonqos u l-AUC jizdied b'madwar 30%.

### Distribuzzjoni

Rivastigmine jintrabat b'mod dgħajef mal-proteini fil-plażma b'madwar 40%. Huwa jaqsam malajr il-barriera bejn il-moħħ u d-demm u jidher li għandu volum ta' distribuzzjoni b'firxa ta' madwar 1.8 - 2.7 l/kg.

### Bijotrasformazzjoni

Rivastigmine jiġi mmetabolizzat malajr u b'mod estensiv għal metabolit decarbamylated (b'half-life fil-plażma ta' madwar siegħa), prinċipalment permezz ta' idrolizi li ssir b'cholinesterase. In vitro, dan il-metabolit juri inibizzjoni minima għal acetylcholinesterase (<10 %).

Skont studji *in vitro*, mhix mistennija ebda interazzjoni farmakokinetika bi prodotti mediċinali

metabolizzati mill-izoenzimi tas-cytochrome li ġejjin: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, jew CYP2B6. Ibbażat fuq l-evidenza ta' studji fuq l-annimali, l-izoenzimi tas-cytochrome P 450 importanti huma minimament involuti fil-metabolizmu ta' rivastigmine. Wara doża minn ġol-vina ta' 0.2 mg, it-tneħħija totali mill-plażma ta' rivastigmine kienet ta' madwar 130 l/h, u din naqset għal 70 l/h wara doża minn ġol-vina ta' 2.7 mg.

#### Eliminazzjoni

Ma jinstabx rivastigmine mhux mibdul fl-awrina; l-eliminazzjoni mill-kliewi tal-metaboliti hija l-mezz ewlieni ta' eliminazzjoni. Wara l-ġhoti ta' <sup>14</sup>C-rivastigmine, l-eliminazzjoni mill-kliewi kienet mgħaġġla u kienet kważi kompluta (>90%) fi żmien 24 siegħa. Anqas minn 1 % tad-doża mogħtija ġiet eliminata mal-ippurgar. M'hemmx akkumulazzjoni ta' rivastigmine jew il-metabolit decarbamylated f'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-użu tan-nikotina jżid it-tneħħija orali ta' rivastigmine bi 23% f'pazjenti bil-marda ta' Alzheimer (n=75 li jpejpu u 549 li ma jpejpu) wara dozi sa 12-il mg/jum f'forma ta' kapsula orali ta' rivastigmine.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### L-anzjani

Filwaqt li l-bijodisponibilità ta' rivastigmine hija oġhla fl-anzjani milli f'żgħażaġh voluntiera b'saħħithom, studji fuq pazjenti li jbatu mill-marda ta' Alzheimer bejn 50 u 92 sena ma wrew l-ebda tibdil fil-bijodisponibilità minhabba età.

##### Indeboliment epatiku

Is-C<sub>max</sub> ta' rivastigmine kien madwar 60% oġhla, u l-AUC ta' rivastigmine kien aktar mid-doppju f'individwi li kellhom indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom.

##### Indeboliment renali

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' rivastigmine kienu aktar minn darbtejn oġhla f'pazjenti li kellhom indeboliment tal-kliewi moderat meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom; madankollu ma' kien hemm l-ebda tibdiliet fis-C<sub>max</sub> u AUC ta' rivastigmine f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tat-tossicità bid-doża ripetuta li saru fuq firien, ġrieden u klieb, urew biss effetti assoċjati ma' azzjoni farmakoloġika eżagerata. Ma ġiet osservata l-ebda tossicità fuq organi bersalljati. Ma ġew milhuqa l-ebda margini ta' sigurtà għal espożizzjoni fil-bniedem fl-istudji fuq l-annimali minhabba s-sensittività tal-annimali użati.

Rivastigmine ma kienx mutageniku f'batterija ta' testijiet standard in vitro u in vivo, għajr f'test ta' aberazzjoni kromosomali f'limfociti umani periferali meta ngħatat doża ta' 10<sup>4</sup> darbiet mill-esponent kliniku massimu. It-test tal-mikronukleju in vivo kien negattiv. Il-metabolit ewlieni NAP226-90 ukoll ma wariex potenzjal ġenotossiku.

Ma nstabet l-ebda evidenza ta' karcinogenicità fi studji fuq ġrieden u firien meta ngħatat id-doża massima tollerata, għalkemm il-livell ta' rivastigmine u l-metabolit tiegħu, li kienu esposti għalih, kienu anqas minn dawk tal-bniedem. Meta ġew imqabbla mal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, l-espożizzjoni għal rivastigmine u l-metaboliti tiegħu kienet bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għad-doża massima rrakkomandata fil-bniedem ta' 12 mg/jum; madankollu, meta mqabbla mad-doża massima fil-bniedem, livelli ta' bejn wieħed u ieħor 6 darbiet aktar kienu milhuqa fl-annimali.

Fl-annimali, rivastigmine jgħaddi mill-plaċenta u jiġi eliminat fil-ħalib. Studji orali fuq firien u fniek tqal ma taw ebda indikazzjoni ta' potenzjal teratoġeniku b'rivastigmine. Waqt studji ta' teħid mill-ħalq b'firien irġiel u nisa, ma kienx hemm effetti avversi minn rivastigmine fuq il-fertilità jew l-imġiba riproduttiva fil-ġenerazzjoni ta' kwalunkwe wieħed mill-ġenituri jew fil-frieh tal-ġenituri.

Kien identifikat potenzjal ta' irritazzjoni ħafifa fl-għajn/fil-mukoża minn rivastigmine waqt studju bil-fniek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol  
Microcrystalline cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Togħma ta' nagħniegħ (peppermint oil, maize maltodextrin)  
Togħma ta' pepepmint (maltodextrine, gum arabic, sorbitol (E420), corn mint oil, L-menthol)  
Crospovidone  
Calcium silicate  
Magnesium stearate

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kaxxa li fiha 14 x 1 (għal 1.5 mg biss), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 or 112 x 1 pilloli f'film ta' folja ipperforata ta' doża waħda tal-OPA/Alu/PVC u folja li titqaxxar tal-PET/Alu.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Nimvastid 1.5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

14x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/026

28x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/027

30x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/028

56 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/029

60 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/030

112 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/031

Nimvastid 3 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

28x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/032  
30x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/033  
56 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/034  
60 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/035  
112 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/036

Nimvastid 4.5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

28x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/037  
30x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/038  
56 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/039  
60 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/040  
112 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

28x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/042  
30x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/043  
56 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/044  
60 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/045  
112 x1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/046

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Mejju 2009  
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Jannar 2014

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Is-Slovenja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**
- Mhux applikabbli.

**ANNES III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TAL-KARTUN GHAL FOLJI U REĊIPJENT U TIKKETTA GHAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 1.5 mg rivastigmine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Folja:

14-il kapsula iebsa

28 kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

56 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

112-il kapsula iebsa

Reċipjent:

200 kapsula iebsa

250 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Il-pillola għandha tinbela' shiha mingħajr ma tikisser jew tinfetaħ.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

14-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/001  
28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/002  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/003  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/004  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/005  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/006  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/047  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 1.5 mg (fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TAL-KARTUN GHAL FOLJI U REĊIPJENT U TIKKETTA GHAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 3 mg rivastigmine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Folja:

28 kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

56 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

112-il kapsula iebsa

Reċipjent:

200 kapsula iebsa

250 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Il-pillola għandha tinbela' shiha mingħajr ma tikisser jew tinfetaħ.

**8. DATA TA' SKADENZA**



EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/008  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/009  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/010  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/011  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/012  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/048  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/013

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 3 mg (fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TAL-KARTUN GHAL FOLJI U REĊIPJENT U TIKKETTA GHAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 4.5 mg rivastigmine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Folja:

28 kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

56 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

112-il kapsula iebsa

Reċipjent:

200 kapsula iebsa

250 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Il-pillola għandha tinbela' shiha mingħajr ma tikisser jew tinfetaħ.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/014  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/015  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/016  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/017  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/018  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/049  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/019

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 4.5 mg (fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TAL-KARTUN GHAL FOLJI U REĊIPJENT U TIKKETTA GHAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 6 mg rivastigmine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Folja:

28 kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

56 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

112-il kapsula iebsa

Reċipjent:

200 kapsula iebsa

250 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Il-pillola għandha tinbela' shiha mingħajr ma tikisser jew tinfetaħ.

**8. DATA TA' SKADENZA**



EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

28 kapsula iebsa: EU/1/09/525/020  
30 kapsula iebsa: EU/1/09/525/021  
56 kapsula iebsa: EU/1/09/525/022  
60 kapsula iebsa: EU/1/09/525/023  
112-il kapsula iebsa: EU/1/09/525/024  
200 kapsula iebsa: EU/1/09/525/050  
250 kapsula iebsa: EU/1/09/525/025

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 6 mg (fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

(fuq it-tikketta tal-kartuna biss)

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

### KARTUNA

#### 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nimvastid 1.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq  
rivastigmine

#### 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola li tinhall fil-halq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 1.5 mg rivastigmine.

#### 3. LISTA TA' EĊĪPJENTI

Fih ukoll sorbitol (E420).  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

#### 4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinhall fil-halq

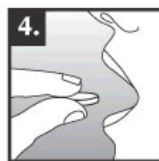
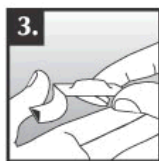
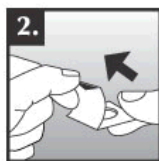
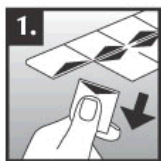
14 x 1 pillola li tinhall fil-halq  
28 x 1 pillola li tinhall fil-halq  
30 x 1 pillola li tinhall fil-halq  
56 x 1 pillola li tinhall fil-halq  
60 x 1 pillola li tinhall fil-halq  
112 x 1 pillola li tinhall fil-halq

#### 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

M'għandekx tmiss il-pilloli b'idejn mxarrba peress li l-pilloli jistgħu jitfarrku.

1. Żomm il-folja mit-truf u ssepara ċellula waħda tal-folja minn mal-kumplement tal-istrixxa billi b'attenzjoni iċċarrat madwar il-perforazzjoni.
2. Għolli it-tarf tal-fojl u qaxxar il-fojl kompletament.
3. Dawwar il-pillola għal fuq idejk.
4. Poġġi l-pillola fuq ilsienek malli tneħħiha minn għol-pakkett tagħha.



Ħalli l-pillola terħi f'ħalqek u tista' tiblagħha b'daqsxajn ilma jew mingħajr.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

14 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/026  
28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/027  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/028  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/029  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/030  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/031

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 1.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 1.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ċarrat.
2. Qaxxar.

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 3 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq  
rivastigmine

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 3 mg rivastigmine.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll sorbitol (E420).  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola li tinħall fil-ħalq

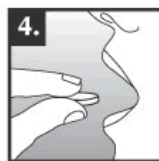
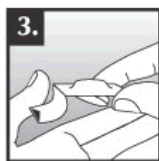
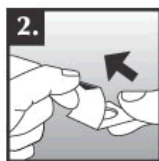
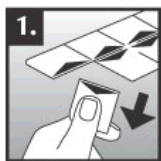
28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

M'għandekx tmiss il-pilloli b'idejn mxarrba peress li l-pilloli jistgħu jitfarrku.

1. Żomm il-folja mit-truf u ssepara ċellula waħda tal-folja minn mal-kumplement tal-istrixxa billi b'attenzjoni iċċarrat madwar il-perforazzjoni.
2. Għolli it-tarf tal-fojl u qaxxar il-fojl kompletament.
3. Dawwar il-pillola għal fuq idejk.
4. Poġġi l-pillola fuq ilsienek malli tneħħiha minn ġol-pakkett tagħha.



Ħalli l-pillola terħi f'ħalqek u tista' tiblagaħha b'daqsxajn ilma jew mingħajr.



**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/032  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/033  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/034  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/035  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/036

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 3 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 3 mg pilloli li jinħallu fil-halq

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ċarrat.
2. Qaxxar.

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 4.5 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq  
rivastigmine

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 4.5 mg rivastigmine.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll sorbitol (E420).  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola li tinħall fil-ħalq

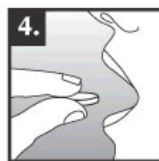
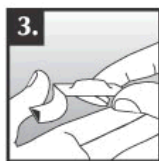
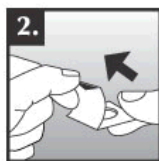
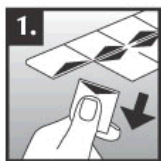
28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

M'għandekx tmiss il-pilloli b'idejn mxarrba peress li l-pilloli jistgħu jitfarrku.

1. Żomm il-folja mit-truf u ssepara ċellula waħda tal-folja minn mal-kumplament tal-istrixxa billi b'attenzjoni iċċarrat madwar il-perforazzjoni.
2. Għolli it-tarf tal-fojl u qaxxar il-fojl kompletament.
3. Dawwar il-pillola għal fuq idejk.
4. Poġġi l-pillola fuq ilsienek malli tneħħiha minn għol-pakkett tagħha.



Ħalli l-pillola terħi f'ħalqek u tista' tiblagħha b'daqsxajn ilma jew mingħajr.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/037  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/038  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/039  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/040  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/041

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 4.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 4.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ċarrat.
2. Qaxxar.

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nimvastid 6 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq  
rivastigmine

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 6 mg rivastigmine.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll sorbitol (E420).  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola li tinħall fil-ħalq

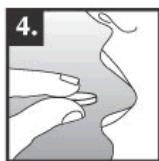
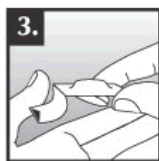
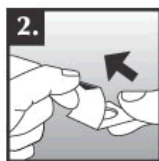
28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

M'għandekx tmiss il-pilloli b'idejn mxarrba peress li l-pilloli jistgħu jitfarrku.

1. Żomm il-folja mit-truf u ssepara ċellula waħda tal-folja minn mal-kumplement tal-istrixxa billi b'attenzjoni iċċarrat madwar il-perforazzjoni.
2. Għolli it-tarf tal-fojl u qaxxar il-fojl kompletament.
3. Dawwar il-pillola għal fuq idejk.
4. Poġġi l-pillola fuq ilsienek malli tneħhiha minn ġol-pakkett tagħha.



Ħalli l-pillola terħi f'ħalqek u tista' tiblagaħha b'daqqsxejn ilma jew mingħajr.



**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

28 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/042  
30 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/043  
56 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/044  
60 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/045  
112 x 1 pillola li tinħall fil-ħalq: EU/1/09/525/046

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nimvastid 6 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Nimvastid 6 mg pilloli li jinħallu fil-halq

rivastigmine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ċarrat.
2. Qaxxar.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin**  
**Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin**  
**Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin**  
**Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin**  
rivastigmine

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Nimvastid u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nimvastid
3. Kif għandek tiehu Nimvastid
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Nimvastid
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Nimvastid u għalxiex jintuża**

Is-sustanza attiva f'Nimvastid hija rivastigmine.

Rivastigmine jappartjeni għal klassi ta' sustanzi li jissejhu impedituri ta' cholinesterase. F'pazjenti b'dimenzja ta' Alzheimer jew b'dimenzja minħabba Parkinson, ċerti ċelluli nervużi jmutu fil-moħħ, u jwassal għal livelli baxxi tan-newrotransmittatur *acetylcholine* (sustanza li tippermetti liċ-ċelluli nervużi jikkomunikaw bejniethom). Rivastigmine jaħdem billi jimblokka l-enzimi li jfarrku l-*acetylcholine*: acetylcholinesterase u butyrylcholinesterase. Billi jimblokka dawn l-enzimi, Nimvastid jippermetti l-livelli ta' *acetylcholine* jiziedu fil-moħħ, li jgħin biex jitnaqqsu s-sintomi tal-marda ta' Alzheimer u d-dimenzja marbuta mal-marda ta' Parkinson.

Nimvastid jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti b'dimenzja ta' Alzheimer minn hafifa sa moderata, disturb progressiv tal-moħħ li bil-mod il-mod jaffettwa l-memorja, l-ħila intellettuali u l-imġiba. Il-kapsuli u pilloli li jinħallu fil-ħalq jistgħu jintużaw wkoll għall-kura ta' dimenzja f'pazjenti adulti bil-marda ta' Parkinson.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nimvastid**

#### **Tihux Nimvastid**

- jekk inti allergiku għal rivastigmine (is-sustanza attiva f'Nimvastid) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek reazzjoni fil-ġilda li tinfirex lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk hemm reazzjoni lokalizzata aktar qawwija (bħalma huma nfalet, žieda fl-infjammazzjoni tal-ġilda, nefha) u jekk din ma tmurx għall-aħjar fi żmien 48 siegħa minn xhin titneħħa l-garża li tipprovdi medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda.

Jekk dan jgħodd għalik, għid lit-tabib u tēhux Nimvastid.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Nimvastid:

- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, kondizzjoni tal-qalb bħal taħbit tal-qalb irregolari jew bil-mod, titwil tal-QTc, titwil tal-QTc fil-passat mediku tal-familja, torsades de pointes, jew għandek livell baxx ta' potassium jew magnesium fid-demm..
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, ulċera attiva fl-istonku.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, problemi biex tgħaddi l-awrina.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, aċċessjonijiet.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, azzma jew mard serju tan-nifs.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, indeboliment tal-funzjoni tal-fwied.
- jekk tbat minn tregħid.
- jekk għandek piż tal-gisem baxx.
- jekk għandek reazzjonijiet gastro-intestinali bħal tħossok imqalla' (dardir), tħossok ma tiflahx (rimettar) u dijarrea. Tista' tispicċa deidratat (titlef hafna ilma) jekk ir-rimettar jew id-dijarrea jdumu hafna għaddejjin.

Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, it-tabib tiegħek għandu mnejn jkollu bżonn josservak aktar mill-qrib waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.

Jekk ma hadtx Nimvastid għal aktar minn tlitt ijiem, teħux id-doża li jmiss sakemm ma tkun tkellimt lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

M'hemmx użu relevanti ta' Nimvastid fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tal-marda ta' Alzheimer.

### **Medicini ohra u Nimvastid**

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu,, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina ohra.

Nimvastid m'għandux jingħata flimkien ma' medicini oħrajn li għandhom l-istess effetti ta' Nimvastid. Nimvastid jista' jinterferixxi ma' medicini antikolinergici (medicini li jintużaw biex itaffu wegħhat fl-istonku jew spażmi, għal kura tal-marda ta' Parkinson jew biex jevitaw it-tqalligh tal-ivjaġġar).

Nimvastid m'għandux jingħata flimkien ma' metoclopramide (medicina li tintuża biex itaffi jew tevita dardir u rimettar). It-teħid taż-żewġ medicini flimkien jista' jikkawża problemi bħal riglejns ebsin u idejn jirtogħdu.

Jekk ikollok bżonn ta' intervent kirurġiku waqt lit kun qed tiegħu Nimvastid, għandek tgħarraf lit-tabib qabel ma tingħata xi loppju, peress li Nimvastid jista' jharrax l-effetti ta' xi rilassanti tal-muskoli li jingħataw waqt l-anestesija.

Wieħed għandu joqgħod attent meta Nimvastid jittiehed flimkien ma' imblukkaturi beta (medicini bħal atenolol li jintużaw biex jittrattaw il-pressjoni għolja, l-angina u kundizzjonijiet oħrajn tal-qalb). It-teħid taż-żewġ medicini flimkien jista' jikkawża problemi bħal tnaqqis fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) li jwassal għal hass hażin jew telf tas-sensi.

Wieħed għandu joqgħod attent meta Nimvastid jittiehed flimkien ma' medicini ohra li jistgħu jaffettwaw ir-ritmu ta' qalbek jew is-sistema elettrika ta' qalbek (titwil tal-QT).

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Jekk hriġt tqila, il-beneficċji ta' Nimvastid għandhom jigu evalwati kontra l-effetti li jista' jkun hemm fuq it-tarbija li għadha ma twelditx. Nimvastid m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm dan ma jkunx neċessarju b' mod ċar.

M'għandekx tredda' waqt li qed tingħata trattament b'Nimvastid.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk il-marda li għandek thallixx issuq karozzi u thaddem magni b' mod sigur. Nimvastid jista' jikkaguna sturdamenti u jraqqdek, l-aktar fil-bidu tal-kura jew meta tkun qed iżżid id-doża. Jekk thossok stordut jew bin-nghas m'għandekx issuq, tuża magni jew tagħmel affarjiet oħra li jeħtiegu l-attenzjoni tiegħek.

### **3. Kif għandek tiehu Nimvastid**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kif tibda l-kura**

It-tabib tiegħek se jgħidlek liema doża ta' Nimvastid għandek tiehu.

- Il-kura s-soltu tibda b'doża baxxa.
- It-tabib tiegħek iżidlek bil-mod il-mod id-doża tiegħek skont kif tirrispondi għat-trattament.
- L-oġġla doża li tista' tittiehed hi ta' 6.0 mg darbtejn kuljum.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment jekk il-mediċina hux qed taħdem għalik. It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll il-piż tiegħek waqt li qed tiehu din il-mediċina.

Jekk ma ħadtx Nimvastid għal aktar minn tlitt ijiem, teħux id-doża li jmiss sakemm ma tkun kellimt lit-tabib tiegħek.

#### **Meta tiehu din il-mediċina**

- Għid lil min ikun qed jikkurak li qed tiehu Nimvastid.
- Biex tikseb benefiċċju mill-mediċina għandek teħodha kuljum.
- Hu Nimvastid darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija, mal-ikel.
- Ibla' l-kapsuli shaħ ma' xarba.
- M'għandekx tiftaħ jew tfarrak il-kapsuli.

#### **Jekk tiehu Nimvastid aktar milli jmiss**

Jekk bi żball tiehu aktar Nimvastid milli jmiss, avża lit-tabib tiegħek. Għandu mnejn ikollok bżonn tal-attenzjoni medika. Xi wħud li bi żvista ħadu wisq Nimvastid hassewhom imqallagħin (dardir), ma jifilhux (irremettew), dijarea, pressjoni għolja tad-demmu u allucinazzjonijiet. Il-qalb tista' thabbat bil-mod u jista' wkoll ikollok xi haħsin.

#### **Jekk tinsa tiehu Nimvastid**

Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek ta' Nimvastid, stenna u hu d-doża li jkun imiss fil-hin normali.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jista' jkollok effetti oħra aktar spissi meta tibda l-mediċina jew meta d-doża tiegħek tiżdied. Normalment, l-effetti l-oħra jmorru bil-mod hekk kif għismek jibda jidra l-mediċina.

**Komuni haħsin** (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Sturdament
- Nuqqas ta' aptit
- Problemi fl-istonku fosthom thossok imqalla' (dardir) jew ma tiflaħx (rimettar), dijarea

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Anzjetà
- Gharaq
- Uġiġħ ta' ras
- Hruq ta' stonku
- Telf ta' piz
- Uġiġħ fl-istonku
- Thossok aġitat
- Thossok għajjen u dgħajjed
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- Tregħid jew hossok imħawwad
- Nuqqas ta' aptit
- Holm ikrah

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- Dipressjoni
- Diffikultà biex torqod
- Mejt jew waqgħat aċċidentali
- Tibdil fit-testijiet li juru kemm qed jaħdem sew il-fwied

**Rari** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000)

- Uġiġħ f'sidrek
- Raxx, ħakk
- Aċċessjonijiet
- Ulċeri fl-istonku tiegħek jew f'imsarnekk

**Rari hafna** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10,000)

- Pressjoni għolja
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Tara affarijiet li mhumiex qegħdin hemm (alluċinazzjonijiet)
- Problemi fit-taħbit tal-qalb bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel jew bil-mod
- Demm fil-gotta – jidher bħala demm mal-ippurgar jew meta tirremmetti
- Infjammazzjoni tal-frixa – is-sinjali jinkludu uġiġħ qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku, spiss billi thossok imqalla' (dardir) jew ma tiflaħx (rimettar)
- Is-sintomi tal-marda ta' Parkinson jaggravaw jew ikollok sintomi simili – eżempju ebusija tal-muskoli, tbatija biex tiċċaqlaq

**Mhux maghruf** (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli)

- Thossok ma tiflaħx hafna (rimettar) li jista' jwassal għal tiċrita fit-tubu li jgħaqqad il-ħalq mal-istonku tiegħek (esofagu)
- Dehidrazzjoni (titlef hafna ilma)
- Disturbi fil-fwied (ġilda safra, l-abjad tal-għajnejn jisfar, awrina skura b'mod mhux normali jew dardir bla ma taf għala, rimettar, għeja u nuqqas ta' aptit)
- Aggressjoni, thossok bla kwiet
- Taħbit tal-qalb irregolari

**Pazjenti bid-dimenzja u l-marda ta' Parkinson**

Dawn il-pazjenti jkollhom effetti sekondarji aktar spiss. Dawn ikollhom ukoll xi effetti sekondarji oħrajn:

**Komuni hafna** (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Tregħid
- Sturdament



- Taqa' b'mod aċċidentali

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Ansjeta
- Irrikwitezza
- Taħbit tal-qalb bil-mod u bl-għaġġla
- Diffikultà fl-irqad
- Wisq riq u deidrazzjoni
- Movimenti bil-mod mhux tas-soltu jew movimenti li ma jistgħux jikkontrollawhom
- Is-sintomi tal-marda ta' Parkinson jaggravaw jew ikollok sintomi simili – eżempju ebusija tal-muskoli, tbatija biex tiċċaqlaq u muskoli dgħajfin

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- Taħbit tal-qalb irregolari u kontroll mhux tajjeb tal-movimenti

**Effetti sekondarji oħrajn li deħru bil-garzi rivastigmine li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda u li jistgħu jsehhu bil-kapsuli l-iebsa:**

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Deni
- Konfużjoni qawwija
- Inkontinenza urinarja (nuqqas ta' kapaċità li żżomm l-awrina b'mod adegwat)

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- Attività eċċessiva (livell għoli ta' attività, irrikwitezza)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

- Reazzjoni allergika fuq il-post ta' applikazzjoni tal-garza, bħalma huma nfafet jew infjammazzjoni tal-ġilda

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, għid lit-tabib tiegħek għax jista' jkollok bżonn għajjnuna medika.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Nimvastid**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidherx u ma tintlaħxaq mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett ta' barra wara »EXP«. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Nimvastid**

- Is-sustanza attiva hi rivastigmine hydrogen tartrate.

Kull kapsula iebsa fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg jew 6 mg rivastigmine.

- Is-sustanzi l-oħra għal kapsuli ta' Nimvastid 1.5 mg huma microcrystalline cellulose, hypromellose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate bħala kontenut tal-kapsula, u titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) u gelatine fil-qoxra tal-kapsula.
- Is-sustanzi l-oħra għal kapsuli ta' Nimvastid 3 mg, 4.5 mg u 6 mg huma microcrystalline cellulose, hypromellose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate li jinsabu fil-kontenut tal-kapsula, u titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172) u gelatine fil-qoxra tal-kapsula.

#### **Kif jidher Nimvastid u l-kontenut tal-pakkett**

Nimvastid 1.5 mg kapsuli ibsin, li fihom trab bajdani għal kważi bajdani, għandhom ras safranija u korp safrani.

Nimvastid 3 mg kapsuli ibsin, li fihom trab bajdani għal kważi bajdani, għandhom ras orangjo u korp orangjo.

Nimvastid 4.5 mg kapsuli ibsin, li fihom trab bajdani għal kważi bajdani, għandhom ras hamranija fil-kannella u korp hamrani fil-kannella.

Nimvastid 6 mg kapsuli ibsin, li fihom trab bajdani għal kważi bajdani, għandhom ras hamranija fil-kannella u korp orangjo.

Pakkett ta' folji (Fojl PVC/PVDC/Alu): jiġu f'kaxxi ta' 14 (għal 1.5 mg biss), 28, 30, 56, 60 jew 112-il kapsula iebsa.

Reċipjent HDPE: jiġi f'kaxxi ta' 200 jew 250 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

##### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

##### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

##### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

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

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

##### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

##### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

##### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

##### **Malta**

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

##### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

##### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**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

**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)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Nimvastid 1.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq**

**Nimvastid 3 mg pilloli li jinhallu fil-halq**

**Nimvastid 4.5 mg pilloli li jinhallu fil-halq**

**Nimvastid 6 mg pilloli li jinhallu fil-halq**

rivastigmine

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Nimvastid u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nimvastid
3. Kif għandek tiehu Nimvastid
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Nimvastid
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Nimvastid u għalxiex jintuza**

Is-sustanza attiva f'Nimvastid hija rivastigmine.

Rivastigmine jappartjeni għal klassi ta' sustanzi li jissejhu impedituri ta' cholinesterase. F'pazjenti b'dimenzja ta' Alzheimer jew b'dimenzja minħabba Parkinson, ċerti ċelluli nervużi jmutu fil-moħħ, u jwassal għal livelli baxxi tan-newrotransmittatur *acetylcholine* (sustanza li tippermetti liċ-ċelluli nervużi jikkomunikaw bejniethom). Rivastigmine jaħdem billi jimblokka l-enzimi li jfarrku l-*acetylcholine*: acetylcholinesterase u butyrylcholinesterase. Billi jimblokka dawn l-enzimi, Nimvastid jippermetti l-livelli ta' *acetylcholine* jizdedu fil-moħħ, li jgħin biex jitnaqqsu s-sintomi tal-marda ta' Alzheimer u d-dimenzja marbuta mal-marda ta' Parkinson.

Nimvastid jintuza għat-trattament ta' pazjenti adulti b'dimenzja ta' Alzheimer minn ħafifa sa moderata, disturb progressiv tal-moħħ li bil-mod il-mod jaffettwa l-memorja, l-ħila intellettuali u l-imġiba. Il-kapsuli u pilloli li jinhallu fil-halq jistgħu jintużaw wkoll għall-kura ta' dimenzja f'pazjenti adulti bil-marda ta' Parkinson.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nimvastid**

#### **Tihux Nimvastid**

- jekk inti allergiku għal rivastigmine (is-sustanza attiva f'Nimvastid) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek reazzjoni fil-ġilda li tinfirex lil hinn mid-daqs tal-garża, jekk hemm reazzjoni lokalizzata aktar qawwija (bħalma huma nfafet, żieda fl-infjammazzjoni tal-ġilda, nefha) u jekk din ma tmurx għall-aħjar fi żmien 48 siegħa minn xħin titneħħa l-garża li tipprovdi medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda.

Jekk dan jgħodd għalik, għid lit-tabib u teħux Nimvastid.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Nimvastid:

- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, kondizzjoni tal-qalb bħal taħbit tal-qalb irregolari jew bil-mod, titwil tal-QTc, titwil tal-QTc fil-passat mediku tal-familja, torsades de pointes, jew għandek livell baxx ta' potassium jew magnesium fid-demm..
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, ulċera attiva fl-istonku.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, problemi biex tgħaddi l-awrina.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, aċċessjonijiet.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, azzma jew mard serju tan-nifs.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi.
- jekk għandek, jew qatt xi darba kellek, indeboliment tal-funzjoni tal-fwied.
- jekk tbat minn tregħid.
- jekk għandek piż tal-ġisem baxx.
- jekk għandek reazzjonijiet gastro-intestinali bħal thossok imqalla' (dardir), thossok ma tiflahx (rimettar) u dijarrea. Tista' tispiċċa deidratat (titlef hafna ilma) jekk ir-rimettar jew id-dijarrea jdumu hafna għaddejjin.

Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, it-tabib tiegħek għandu mnejn jkollu bżonn josservak aktar mill-qrib waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Jekk ma hadtx Nimvastid għal aktar minn tlitt ijiem, teħux id-doża li jmiss sakemm ma tkun tkellimt lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

M'hemmx użu relevanti ta' Nimvastid fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tal-marda ta' Alzheimer.

### **Medicini ohra u Nimvastid**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu,, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina ohra.

Nimvastid m'għandux jingħata flimkien ma' medicini oħrajn li għandhom l-istess effetti ta' Nimvastid. Nimvastid jista' jinterferixxi ma' medicini antikolinergici (medicini li jintużaw biex itaffu wegghat fl-istonku jew spażmi, għal kura tal-marda ta' Parkinson jew biex jevitaw it-tqalligh tal-ivjaġġar).

Nimvastid m'għandux jingħata flimkien ma' metoclopramide (medicina li tintuża biex ittaffi jew tevita dardir u rimettar). It-teħid taż-żewġ medicini flimkien jista' jikkawża problemi bħal riglejns ebsin u idejn jirtogħdu.

Jekk ikollok bżonn ta' intervent kirurġiku waqt lit kun qed tieħu Nimvastid, għandek tgħarraf lit-tabib qabel ma tingħata xi loppju, peress li Nimvastid jista' jharrax l-effetti ta' xi rilassanti tal-muskoli li jingħataw waqt l-anestesija.

Wieħed għandu joqgħod attent meta Nimvastid jittiehed flimkien ma' imblukkaturi beta (medicini bħal atenolol li jintużaw biex jittrattaw il-pessjoni għolja, l-angina u kundizzjonijiet oħrajn tal-qalb). It-teħid taż-żewġ medicini flimkien jista' jikkawża problemi bħal tnaqqis fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) li jwassal għal hass hażin jew telf tas-sensi.

Wieħed għandu joqgħod attent meta Nimvastid jittiehed flimkien ma' medicini ohra li jistgħu jaffettwaw ir-ritmu ta' qalbek jew is-sistema elettrika ta' qalbek (titwil tal-QT).

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Jekk hriġt tqila, il-benefiċċji ta' Nimvastid għandhom jiġu evalwati kontra l-effetti li jista' jkun hemm fuq it-tarbija li għadha ma twelditx. Nimvastid m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm dan ma jkunx

neċessarju b'mod ċar.

M'għandekx tredda' waqt li qed tinghata trattament b'Nimvastid.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

It-tabib tiegħek sejjer jgħidlek jekk il-marda li għandek thallikx issuq karożzi u thaddem magni b'mod sigur. Nimvastid jista' jikkaġuna sturdamenti u jraqqdek, l-aktar fil-bidu tal-kura jew meta tkun qed iżżid id-doża. Jekk thossok stordut jew bin-nghas m'għandekx issuq, tuża magni jew tagħmel affarjiet oħra li jeħtieġu l-attenzjoni tiegħek.

### **Nimvastid fih sorbitol (E420)**

Din il-mediċina fiha 0.00525 mg sorbitol f'kull 1.5 mg pillola li tinhall fil-ħalq.

Din il-mediċina fiha 0.0105 mg sorbitol f'kull 3 mg pillola li tinhall fil-ħalq.

Din il-mediċina fiha 0.01575 mg sorbitol f'kull 4.5 mg pillola li tinhall fil-ħalq.

Din il-mediċina fiha 0.021 mg sorbitol f'kull 6 mg pillola li tinhall fil-ħalq.

## **3. Kif għandek tiehu Nimvastid**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kif tibda l-kura**

It-tabib tiegħek sejjer jgħidlek liema doża ta' Nimvastid għandek tiehu.

- Il-kura s-soltu tibda b'doża baxxa.
- It-tabib tiegħek iżidlek bil-mod il-mod id-doża tiegħek skont kif tirrispondi għat-trattament.
- L-ogħla doża li tista' tittiehed hi ta' 6.0 mg darbtejn kuljum.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment jekk il-mediċina hux qed taħdem għalik. It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll il-piż tiegħek waqt li qed tiehu din il-mediċina.

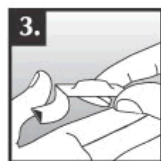
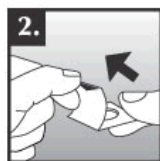
Jekk ma ħadt x Nimvastid għal aktar minn tlitt ijiem, teħux id-doża li jmiss sakemm ma tkun kellimt lit-tabib tiegħek.

### **Meta tiehu din il-mediċina**

- Għid lil min ikun qed jikkurak li qed tiehu Nimvastid.
- Biex tikseb benefiċċju mill-mediċina għandek teħodha kuljum.
- Hu Nimvastid darbtejn kuljum mal-ikel, darba mal-kolazzjon u darba mal-ikla ta' filgħaxija. Halqek għandu jkun vojta qabel tiehu l-pillola

Il-pilloli li jinħallu fil-ħalq ta' Nimvastid huma fragli. M'għandhomx jiġu mbuttati minn ġol fojl fl-istrixxa peress li jekk tagħmel hekk jista' jiġri lhom il-ħsara. M'għandekx timmanipula l-pilloli b'idejn mxarrba peress li l-pilloli jistgħu jitfarrku. Neħhi pillola mill-pakkett kif ġejs:

1. Żomm il-fojlja mit-truf u ssepara ċellula waħda tal-fojlja minn mal-kumpliment tal-istrixxa billi b'attenzjoni iċċarrat madwar il-perforazzjoni.
2. Għolli it-tarf tal-fojl u qaxxar il-fojl kompletament.
3. Dawwar il-pillola għal fuq idejk.
4. Poġġi l-pillola fuq ilsienek hekk kif titneħha minn ġol-pakkett tagħha.



Fi ftit sekondi l-pillola tibda tinħall f'ħalqek u tista' tinbela' mingħajr ilma. Il-ħalq għandu jkun vojta qabel tpoġġi l-pillola f'islienek.

### **Jekk tiehu Nimvastid aktar milli suppost**

Jekk bi żball tiehu aktar Nimvastid milli jmisssek, avża lit-tabib tiegħek. Għandu mnejn ikollok bżonn tal-attenzjoni medika. Xi wħud li bi żvista hađu wisq Nimvastid hassewħom imqallagħin (dardir), ma jifilħux (irremettew), dijarea, pressjoni għolja tad-demmu u alluċinazzjonijiet. Il-qalb tista' thabbat bil-mod u jista' wkoll ikollok xi ħass ħażin.

### **Jekk tinsa tiehu Nimvastid**

Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek ta' Nimvastid, stenna u hu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jista' jkollok effetti oħra aktar spissi meta tibda l-medicina jew meta d-doża tiegħek tiżdied. Normalment, l-effetti l-oħra jmorru bil-mod hekk kif gismek jibda jidra l-medicina.

### **Komuni ħafna** (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Sturdament
- Nuqqas ta' aptit
- Problemi fl-istonku fosthom thossok imqalla' (dardir) jew ma tiflaħx (rimettar), dijarea

### **Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Anzjeta
- Għaraq
- Uġiġħ ta' ras
- Ħruq ta' stonku
- Telf ta' piż
- Uġiġħ fl-istonku
- Thossok aġitat
- Thossok għajjen u dghajjef
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- Tregħid jew ħossok imħawwad
- Nuqqas ta' aptit
- Ħolm ikrah

### **Mħux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- Dipressjoni
- Diffikultà biex torqod
- Mejt jew waqgħat aċċidentali
- Tibdil fit-testijiet li juru kemm qed jaħdem sew il-fwied

### **Rari** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000)

- Uġiġħ f'sidrek
- Raxx, ħakk
- Aċċessjonijiet
- Ulċeri fl-istonku tiegħek jew f'imsarnekk

### **Rari ħafna** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10,000)

- Pressjoni għolja
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Tara affarijiet li mhumiex qegħdin hemm (alluċinazzjonijiet)

- Problemi fit-taħbit tal-qalb bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel jew bil-mod
- Demm fil-gotta – jidher bħala demm mal-ippurgar jew meta tirremmetti
- Infjammazzjoni tal-frixa – is-sinjali jinkludu uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku, spiss billi thossok imqalla' (dardir) jew ma tiflaħx (rimettar)
- Is-sintomi tal-marda ta' Parkinson jaggravaw jew ikollok sintomi simili – eżempju ebusija tal-muskoli, tbatija biex tiċċaqlaq

**Mhux maghruf** (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

- Thossok ma tiflaħx hafna (rimettar) li jista' jwassal għal tiċrita fit-tubu li jgħaqqad il-ħalq mal-istonku tiegħek (esofagu)
- Dehidrazzjoni (titlef hafna ilma)
- Disturbi fil-fwied (ġilda safra, l-abjad tal-għajnejn jisfar, awrina skura b' mod mhux normali jew dardir bla ma taf għala, rimettar, għeja u nuqqas ta' aptit)
- Aggressjoni, thossok bla kwiet
- Taħbit tal-qalb irregolari

**Pazjenti bid-dimenzja u l-marda ta' Parkinson**

Dawn il-pazjenti jkollhom effetti sekondarji aktar spiss. Dawn ikollhom ukoll xi effetti sekondarji oħrajn:

**Komuni hafna** (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Tregħid
- Sturdament
- Taqa' b' mod aċċidentali

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Ansjetà
- Irrikwitezza
- Taħbit tal-qalb bil-mod u bl-għaġġla
- Diffikultà fl-irqad
- Wisq riq u deidrazzjoni
- Movimenti bil-mod mhux tas-soltu jew movimenti li ma jistgħux jikkontrollawhom
- Is-sintomi tal-marda ta' Parkinson jaggravaw jew ikollok sintomi simili – eżempju ebusija tal-muskoli, tbatija biex tiċċaqlaq u muskoli dgħajfin

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- Taħbit tal-qalb irregolari u kontroll mhux tajjeb tal-movimenti

**Effetti sekondarji oħrajn li dehru bil-garzi rivastigmine li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda u li jistgħu jsehhu bil-pilloli li jinħallu fil-ħalq:**

**Komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Deni
- Konfużjoni qawwija
- Inkontinenza urinarja (nuqqas ta' kapacità li żzomm l-awrina b' mod adegwat)

**Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- Attività eċċessiva (livell għoli ta' attività, irrikwitezza)

**Mhux maghruf** (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

- Reazzjoni allergika fuq il-post ta' applikazzjoni tal-garża, bħalma huma nfafet jew infjammazzjoni tal-ġilda

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, għid lit-tabib tiegħek għax jista' jkollok bżonn għajnuna medika.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi



effett sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen Nimvastid

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett ta' barra wara »EXP«. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Nimvastid

- Is-sustanza attiva hi rivastigmine hydrogen tartrate.  
Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha rivastigmine hydrogen tartrate ekwivalenti għal 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg jew 6 mg rivastigmine.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, togħma ta' naghniegħ (peppermint oil, maize maltodextrin), togħma ta' pepepmint (maltodextrine, gum arabic, sorbitol (E420), corn mint oil, L-menthol), crospovidone, calcium silicate, magnesium stearate. Ara sezzjoni 4 "Nimvastid fih sorbitol (E420)".

### Kif jidher Nimvastid u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli li jinħallu fil-ħalq huma tondi u bojod.

Jiġu ġo folja pperforata ta' doża waħda ġo film ta' fojl tal-OPA/Alu/PVC u fojl tal-PET/Alu li jitqaxxar: 14 x 1 (għal 1.5 mg biss), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 jew 112-il pillola x 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**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

**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)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.