

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG

Polvo blanco o blanquecino en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color amarillo.

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

Polvo blanco o blanquecino en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color naranja.

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

Polvo blanco o blanquecino en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color rojo marronáceo.

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

Polvo blanco o blanquecino en una cápsula con la tapa de color rojo marronáceo y el cuerpo de color naranja.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe

iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

#### Posología

Rivastigmina debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas deben tragarse enteras.

#### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

#### Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Parkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

#### Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

#### Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, Nimvastid cápsulas puede utilizarse en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Nimvastid en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### **4.3 Contraindicaciones**

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Han habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa,

incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Parkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Las recomendaciones de escalado de dosis se deben seguir de cerca en función de la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Nimvastid puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

##### Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

#### **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con rivastigmina.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b> Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocida	Pesadillas Agitación Confusión Ansiedad Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Convulsiones Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
<b>Trastornos cardíacos</b> Raras Muy raras  No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículoventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b> Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal

Muy raras Muy raras No conocida	Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Poco frecuentes No conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes Raras No conocida	Hiperhidrosis Rash Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuentes	Pérdida de peso

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina cápsulas durante los estudios clínicos realizados.

**Tabla 2**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes Frecuentes	Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes No conocida	Insomnio Ansiedad Intranquilidad Alucinaciones visuales Depresión Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Temblor Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Enfermedad de Parkinson (empeoramiento) Bradicinesia Discinesias Hipocinesias Rigidez en rueda dentada Distonia
<b>Trastornos cardíacos</b> Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes No conocida	Bradicardia Fribilación auricular Bloqueo aurículo-ventricular Síndrome del nodo sinusal



Trastornos vasculares Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Hipersecreción salivar
<b>Trastornos hepatobiliares</b> No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes No conocida	Hiperhidrosis Dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Caídas Fatiga y astenia Trastorno de la marcha Marcha parkinsoniana

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>Rivastigmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional**

de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos post-comercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

### Manejo

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

### Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de

tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

**Tabla 4**

Medida de Respuesta	Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)			
	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	Rivastigmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

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

#### Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

**Tabla 5**

<b>Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Rivastigmina</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>Población ITT+RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento		2,881		n/a
Valor p vs placebo		<0,0011		0,0072
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento		3,541		n/a
Valor p vs placebo		<0,0011		<0,0012

1 ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

2 Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Parkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver tabla 6).

**Tabla 6**

<b>Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Nimvastid</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-Cog Nimvastid</b>	<b>ADCS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacientes con alucinaciones visuales</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones visuales</b>	
<b>Población ITT+RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento		4,271		2,091
Valor p vs placebo		0,0021		0,0151
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	

<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento		4,731		2,141
Valor p vs placebo		0,0021		0,0101

1 ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t<sub>max</sub>) en 90 minutos, disminuye la C<sub>max</sub> y aumenta el AUC en aprox. un 30%.

### Distribución

Rivastigmina se une a proteínas aprox. en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

### Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Basándose en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. Basándose en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

### Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con <sup>14</sup>C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no

fumadores) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

#### Pacientes de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

#### Insuficiencia hepática

El valor de la  $C_{max}$  de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

#### Insuficiencia renal

Los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina  
Hipromelosa  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Capa de la cápsula

#### *Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG*

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)  
Gelatina

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Gelatina

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Gelatina

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Gelatina

## 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

## 6.3 Periodo de validez

5 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases tipo blister (PVC/PVDC/Al.-folio): 14 (solo para 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 o 112 cápsulas duras en una caja.

Envase de HDPE: 200 o 250 cápsulas duras en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG

14 cápsulas duras: EU/1/09/525/001

28 cápsulas duras: EU/1/09/525/002

30 cápsulas duras: EU/1/09/525/003

56 cápsulas duras: EU/1/09/525/004  
60 cápsulas duras: EU/1/09/525/005  
112 cápsulas duras: EU/1/09/525/006  
200 cápsulas duras: EU/1/09/525/047  
250 cápsulas duras: EU/1/09/525/007

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

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

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

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

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 de mayo de 2009  
Fecha de la última renovación: 16 de enero de 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables  
Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables  
Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables  
Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido bucodispersable contiene 5,25 µg de sorbitol (E420).

### Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido bucodispersable contiene 10,5 µg de sorbitol (E420).

### Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido bucodispersable contiene 15,75 µg de sorbitol (E420).

### Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

#### *Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido bucodispersable contiene 21 µg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable

Los comprimidos son redondos y blancos.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

#### Posología

Rivastigmina debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena.

Nimvastid comprimidos bucodispersables debe colocarse en la boca, donde se disolverá en contacto con la saliva rápidamente, facilitando su ingestión. Es difícil sacar intacto el comprimido de la boca una vez entra en contacto con la saliva. Los comprimidos bucodispersables son muy frágiles, por tanto debe tomarse inmediatamente después de abrir el blister.

Los comprimidos bucodispersables de Rivastigmina son bioequivalentes a las cápsulas de Rivastigmina, con similar rango de absorción. La dosis y frecuencia de administración también es igual que rivastigmina cápsulas. Rivastigmina comprimidos bucodispersables se puede usar como alternativa a las cápsulas de rivastigmina.

#### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

#### Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Parkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

#### Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

### Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, Nimvastid comprimidos bucodispersables puede utilizarse en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Nimvastid en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## **4.3 Contraindicaciones**

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Han habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en

particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Parkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Las recomendaciones de escalado de dosis se deben seguir de cerca en función de la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Nimvastid puede utilizarse en esta población de pacientes

siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.

#### Nimvastid contiene sorbitol (E420)

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

#### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se

excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

#### Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con rivastigmina.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b> Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocida	Agitación Confusión Ansiedad Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope

Raras Muy raras	Convulsiones Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
<b>Trastornos cardíacos</b> Raras Muy raras  No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículoventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b> Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras No conocida	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Poco frecuentes No conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes Raras No conocida	Hiperhidrosis Rash Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuentes	Pérdida de peso

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina cápsulas durante los estudios clínicos realizados.

**Tabla 2**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes Frecuentes	Disminución del apetito Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes No conocida	Insomnio Ansiedad Intranquilidad Alucinaciones visuales Depresión Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes Frecuentes	Temblor Mareo

Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Caídas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha parkinsoniana

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>Rivastigmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0



Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### 4.9 Sobredosis

#### Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos post-comercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

#### Manejo

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

#### Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

**Tabla 4**

Medida de Respuesta	Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)			
	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	Rivastigmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

--	--	--	--	--

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

### Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

**Tabla 5**

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
<b>Población ITT+RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento		2,881		n/a
Valor p vs placebo		<0,0011		0,0072
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento		3,541		n/a
Valor p vs placebo		<0,0011		<0,0012

1 ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

2 Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Parkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver tabla 6).

**Tabla 6**

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Nimvastid	ADAS-Cog Placebo	ADCS-Cog Nimvastid	ADCS-Cog Placebo
	<b>Pacientes con alucinaciones</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones</b>	

	<b>visuales</b>		<b>visuales</b>	
<b>Población ITT+RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal $\pm$ DE	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE	<b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>	-2,1 $\pm$ 8,3	<b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>	0,1 $\pm$ 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,271		2,091	
Valor p vs placebo	0,0021		0,0151	
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal $\pm$ DE	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE	<b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>	-1,8 $\pm$ 7,2	<b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>	-0,2 $\pm$ 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,731		2,141	
Valor p vs placebo	0,0021		0,0101	

1 ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Rivastigmina comprimido bucodispersable equivalen a cápsulas de rivastigmina, con similar rango de absorción. Rivastigmina comprimido bucodispersable se puede usar como alternativa a las cápsulas de rivastigmina.

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36%  $\pm$  13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t<sub>max</sub>) en 90 minutos, disminuye la C<sub>max</sub> y aumenta el AUC en aprox. un 30%.

### Distribución

Rivastigmina se une a proteínas aprox. en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

### Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Basándonos en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

#### Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con <sup>14</sup>C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

#### Pacientes de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

#### Insuficiencia hepática

El valor de la C<sub>max</sub> de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

#### Insuficiencia renal

Los valores de C<sub>max</sub> y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C<sub>max</sub> y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis 10<sup>4</sup> veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa  
Aroma de hierbabuena (aceite de menta, jarabe de maiz)  
Aroma de menta (maltodextrina, goma arabiga, sorbitol (E420), aceite de menta, L-mentol)  
Crospovidona  
Silicato cálcico  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se requieren condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

14 x 1 (solo para 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 o 112 x 1 comprimidos en envases tipo blister perforados en unidosis con una lámina de OPA/Al/PVC y una lámina separable de PET/Al contenidos en una caja.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables

14 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/026  
28 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/027  
30 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/028  
56 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/029  
60 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/030  
112 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/031

### Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables

28 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/032

30 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/033  
56 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/034  
60 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/035  
112 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/036

Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables

28 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/037  
30 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/038  
56 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/039  
60 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/040  
112 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/041

Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables

28 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/042  
30 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/043  
56 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/044  
60 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/045  
112 x 1 orodispersible tablet:EU/1/09/525/046

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 de mayo de 2009  
Fecha de la última renovación: 16 de enero de 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



#### **A. FABRICANTES RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

#### **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica (vea Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto)

#### **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE DE CARTON PARA BLISTERS Y CONTENEDOR – ETIQUETA PARA CONTENEDOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

**Blister:**

14 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
112 cápsulas duras

**Envase:**

200 cápsulas duras  
250 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tome la cápsula entera, sin abrir ni triturar la cápsula.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

14 cápsulas duras: EU/1/09/525/001

28 cápsulas duras: EU/1/09/525/002

30 cápsulas duras: EU/1/09/525/003

56 cápsulas duras: EU/1/09/525/004

60 cápsulas duras: EU/1/09/525/005

112 cápsulas duras: EU/1/09/525/006

200 cápsulas duras: EU/1/09/525/047

250 cápsulas duras: EU/1/09/525/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 1,5 mg (solo en el embalaje de carton)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

(solo en el embalaje de carton)

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

(solo en el embalaje de carton)

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE DE CARTON PARA BLISTERS Y CONTENEDOR – ETIQUETA PARA CONTENEDOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

Blisters:

28 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
112 cápsulas duras

Envase:

200 cápsulas duras  
250 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tome la cápsula entera, sin abrir ni triturar la cápsula.



**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 3 mg (solo en el embalaje de carton)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

(solo en el embalaje de carton)

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN

NN

(solo en el embalaje de carton)

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE DE CARTON PARA BLISTERS Y CONTENEDOR – ETIQUETA PARA CONTENEDOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

**Blisters:**

28 cápsulas duras

30 cápsulas duras

56 cápsulas duras

60 cápsulas duras

112 cápsulas duras

**Envase:**

200 cápsulas duras

250 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tome la cápsula entera, sin abrir ni triturar la cápsula.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 4,5 mg (solo en el embalaje de carton)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

(solo en el embalaje de carton)

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN

NN

(solo en el embalaje de carton)

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE DE CARTON PARA BLISTERS Y CONTENEDOR – ETIQUETA PARA CONTENEDOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

Blisters:

28 cápsulas duras

30 cápsulas duras

56 cápsulas duras

60 cápsulas duras

112 cápsulas duras

Envase:

200 cápsulas duras

250 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tome la cápsula entera, sin abrir ni triturar la cápsula.



**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 6 mg (solo en el embalaje de carton)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

(solo en el embalaje de carton)

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

(solo en el embalaje de carton)

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTON

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol (E420).

Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido bucodispersable

14 x 1 comprimidos bucodispersables

28 x 1 comprimidos bucodispersables

30 x 1 comprimidos bucodispersables

56 x 1 comprimidos bucodispersables

60 x 1 comprimidos bucodispersables

112 x 1 comprimidos bucodispersables

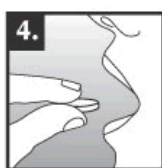
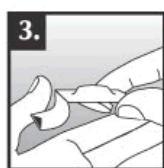
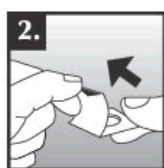
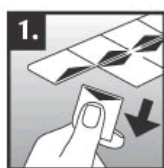
#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No manipule los comprimidos con las manos húmedas porque se pueden deshacer.

1. Sujete el blister por los lados y separe un envoltorio individual del resto a lo largo de las perforaciones.
2. Tire del borde del aluminio y retírelo completamente.
3. Deje caer el comprimido en la mano.
4. Deposite el comprimido en la lengua inmediatamente.



Deshacer el comprimido en la boca y tragar con o sin agua.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

14 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/026  
28 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/027  
30 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/028  
56 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/029  
60 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/030  
112 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/031

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 1,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

1. Separe y tire del borde
2. Extráiga

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTON

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido bucodispersable

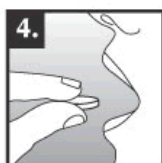
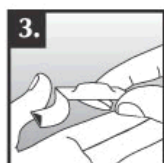
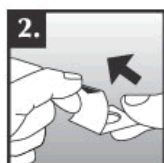
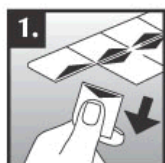
28 x 1 comprimidos bucodispersables  
30 x 1 comprimidos bucodispersables  
56 x 1 comprimidos bucodispersables  
60 x 1 comprimidos bucodispersables  
112 x 1 comprimidos bucodispersables

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

No manipule los comprimidos con las manos húmedas porque se pueden deshacer.

1. Sujete el blister por los lados y separe un envoltorio individual del resto a lo largo de las perforaciones.
2. Tire del borde del aluminio y retírelo completamente.
3. Deje caer el comprimido en la mano.
4. Deposite el comprimido en la lengua inmediatamente.





Deshacer el comprimido en la boca y tragar con o sin agua.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

28 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/032  
30 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/033  
56 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/034  
60 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/035  
112 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/036

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

1. Separe y tire del borde
2. Extraiga

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTON

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol (E420).

Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido bucodispersable

28 x 1 comprimidos bucodispersables

30 x 1 comprimidos bucodispersables

56 x 1 comprimidos bucodispersables

60 x 1 comprimidos bucodispersables

112 x 1 comprimidos bucodispersables

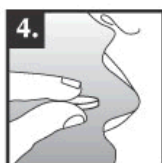
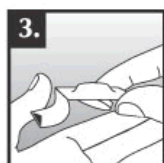
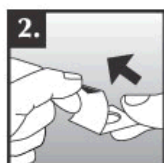
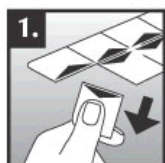
#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No manipule los comprimidos con las manos húmedas porque se pueden deshacer.

1. Sujete el blister por los lados y separe un envoltorio individual del resto a lo largo de las perforaciones.
2. Tire del borde del aluminio y retírelo completamente.
3. Deje caer el comprimido en la mano.
4. Deposite el comprimido en la lengua inmediatamente.



Deshacer el comprimido en la boca y tragar con o sin agua.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Comprimido bucodispersable.

28 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/037

30 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/038

56 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/039

60 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/040

112 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/041

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

1. Separe y tire del borde
2. Extraiga

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTON

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol (E420).

Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido bucodispersable

28 x 1 comprimidos bucodispersables

30 x 1 comprimidos bucodispersables

56 x 1 comprimidos bucodispersables

60 x 1 comprimidos bucodispersables

112 x 1 comprimidos bucodispersables

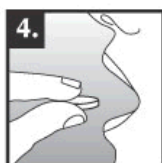
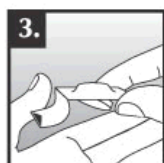
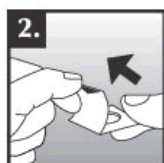
#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No manipule los comprimidos con las manos húmedas porque se pueden deshacer.

1. Sujete el blister por los lados y separe un envoltorio individual del resto a lo largo de las perforaciones.
2. Tire del borde del aluminio y extráigalo completamente.
3. Deje caer el comprimido en la mano.
4. Deposite el comprimido en la lengua inmediatamente.





Deshacer el comprimido en la boca y tragar con o sin agua.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

28 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/042  
30 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/043  
56 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/044  
60 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/045  
112 x 1 comprimidos bucodispersables: EU/1/09/525/046

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nimvastid 6 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables

rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

1. Separe y tire del borde
2. Extraiga

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

**Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras EFG**  
**Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG**  
**Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG**  
**Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG**  
rivastigmina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Nimvastid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nimvastid
3. Cómo tomar Nimvastid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nimvastid
6. Contenido del envase e información

#### **1. Qué es Nimvastid y para qué se utiliza**

El principio activo de Nimvastid es rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a enfermedad de Parkinson, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una sustancia que permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas). La rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que rompen la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Bloqueando estas enzimas, Nimvastid permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

Nimvastid se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, capacidad intelectual y el comportamiento. Las cápsulas y los comprimidos bucodispersables también se pueden utilizar para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nimvastid**

##### **No tome Nimvastid**

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Nimvastid) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una reacción de la piel que se extiende más allá del tamaño del parche, si hay una reacción local más intensa (tales como ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si no hay mejoría durante las 48 horas después de retirar el parche transdérmico.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Nimvastid.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulta a su médico antes de empezar a usar Nimvastid:

- si tiene o ha tenido alguna vez el ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento.
- si tiene o ha tenido alguna vez úlcera de estómago activa.
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar.
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones.
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado.
- si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha tomado Nimvastid durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

### **Niños y adolescentes**

Nimvastid no debe utilizarse en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### **Otros medicamentos y Nimvastid**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Nimvastid no deberá administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Nimvastid. Nimvastid podría interferir con medicamentos anticolinérgicos (utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales, para el tratamiento del Parkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Nimvastid no se debe administrar al mismo tiempo que metoclopramide (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar problemas como rigidez en las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Nimvastid, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Nimvastid puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Nimvastid junto con beta bloqueantes (medicamentos como atenolol utilizados para tratar la hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar complicaciones como el descenso de la frecuencia cardíaca (bradicardia) que puede dar lugar desmayos o pérdidas de conciencia.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, es necesario evaluar los beneficios del uso de Nimvastid frente a los posibles efectos adversos para el feto. No se debe utilizar Nimvastid durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No deberá dar el pecho durante el tratamiento con Nimvastid.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Nimvastid puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

### **3. Cómo tomar Nimvastid**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cómo iniciar el tratamiento**

Su médico le indicará que dosis de Nimvastid debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de como responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6,0 mg dos veces al día.

Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Nimvastid durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

#### **Toma de este medicamento**

- Informe a su cuidador que está tomando Nimvastid.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Nimvastid dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.
- Trague la cápsula entera con ayuda de líquido.
- No abra o triture la cápsula.

#### **Si toma más Nimvastid del que debe**

Si accidentalmente toma más Nimvastid del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

#### **Si olvidó tomar Nimvastid**

Si olvida su dosis de Nimvastid, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar su tratamiento o cuando su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos lentamente desaparecerán a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

#### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (nauseas), vómitos, diarrea

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor de estómago
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardíaco tales como ritmo cardíaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular

**Pacientes con demencia o enfermedad de Parkinson**

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Temblor



- Desmayos
- Caídas accidentales

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Rimo cardíaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Latido cardíaco irregular y bajo control del movimiento

**Otros efectos adversos observados en rivastigmina parches transdérmicos y que pueden aparecer con las cápsulas duras:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (imposibilidad de detener adecuadamente la orina)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Hiperactividad (alto nivel de actividad, inquietud)

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica donde se aplicó el parche, tales como ampollas o inflamación de la piel
- Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de nimvastid**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Nimvastid**

- El principio activo es hidrogenotartrato de rivastigmina.  
Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg o 6 mg de rivastigmina.
- Los demás componentes de Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras son celulosa microcristalina, hipromelosa, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio en el contenido de la cápsula y dióxido de titanio (E171), amarillo óxido de hierro (E172) y gelatina en el cubierto de la cápsula.
- Los demás componentes de Nimvastid 3 mg, 4,5 mg y 6 mg cápsulas duras son celulosa microcristalina, hipromelosa, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio en el contenido de la cápsula y dióxido de titanio (E171), amarillo óxido de hierro (E172), rojo óxido de hierro (E172) y gelatina en el cubierto de la cápsula.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Nimvastid 1,5 mg cápsulas duras contienen un polvo blanco a blanquecino en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color amarillo.

Nimvastid 3 mg cápsulas duras contienen un polvo blanco a blanquecino en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color naranja.

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras contienen un polvo blanco a blanquecino en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color rojo marrónáceo.

Nimvastid 6 mg cápsulas duras contienen un polvo blanco a blanquecino en una cápsula con la tapa de color rojo marrónáceo y el cuerpo de color naranja.

Envases tipo blister (PVC/PVDC/Al-folio) disponibles en cajas de 14 (solo para 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ó 112 cápsulas duras.

Envase de plástico: disponibles cajas de 200 o 250 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

#### **Nederland**

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

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)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el paciente

**Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables**  
**Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables**  
**Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables**  
**Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables**  
rivastigmina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

### Contenido del prospecto

1. Qué es Nimvastid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nimvastid
3. Cómo tomar Nimvastid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nimvastid
6. Contenido del envase e información

#### 1. Qué es Nimvastid y para qué se utiliza

El principio activo de Nimvastid es rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a enfermedad de Parkinson, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una sustancia que permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas). La rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que rompen la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Bloqueando estas enzimas, Nimvastid permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

Nimvastid se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, capacidad intelectual y el comportamiento. Las cápsulas y los comprimidos bucodispersables también se pueden utilizar para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nimvastid

##### No tome Nimvastid

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Nimvastid) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una reacción de la piel que se extiende más allá del tamaño del parche, si hay una reacción local más intensa (tales como ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si no hay mejoría durante las 48 horas después de retirar el parche transdérmico.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Nimvastid.

##### Advertencias y precauciones

Consulta a su médico antes de empezar a usar Nimvastid:

- si tiene o ha tenido alguna vez el ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento.
- si tiene o ha tenido alguna vez úlcera de estómago activa.
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar.
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones.
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado.
- si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha tomado Nimvastid durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

### **Niños y adolescentes**

Nimvastid no debe utilizarse en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### **Otros medicamentos y Nimvastid**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Nimvastid no deberá administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Nimvastid. Nimvastid podría interferir con medicamentos anticolinérgicos (utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales, para el tratamiento del Parkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Nimvastid no se debe administrar al mismo tiempo que metoclopramide (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar problemas como rigidez en las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Nimvastid, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Nimvastid puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Nimvastid junto con beta bloqueantes (medicamentos como atenolol utilizados para tratar la hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar complicaciones como el descenso de la frecuencia cardíaca (bradicardia) que puede dar lugar desmayos o pérdidas de conciencia.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, es necesario evaluar los beneficios del uso de Nimvastid frente a los posibles efectos adversos para el feto. No se debe utilizar Nimvastid durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No deberá dar el pecho durante el tratamiento con Nimvastid.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Nimvastid puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

### **Nimvastid contiene sorbitol (E420)**

Este medicamento contiene 0,00525 mg de sorbitol en cada 1,5 mg comprimido bucodispersable.

Este medicamento contiene 0,0105 mg de sorbitol en cada 3 mg comprimido bucodispersable.

Este medicamento contiene 0,01575 mg de sorbitol en cada 4,5 mg comprimido bucodispersable.

Este medicamento contiene 0,021 mg de sorbitol en cada 6 mg comprimido bucodispersable.

### **3. Cómo tomar Nimvastid**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cómo iniciar el tratamiento**

Su médico le indicará que dosis de Nimvastid debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de como responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6,0 mg dos veces al día.

Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

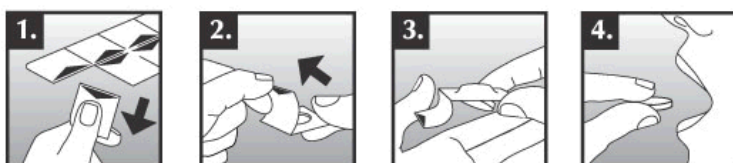
Si no ha tomado Nimvastid durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

#### **Toma de este medicamento**

- Informe a su cuidador que está tomando Nimvastid.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Nimvastid debe tomarse dos veces al día, una en el desayuno y otra en la cena. Su boca debe estar vacía antes de tomar el comprimido.

Nimvastid comprimidos bucodispersables son frágiles. No forzar el aluminio para extraer los comprimidos ya que pueden dañarse. No manipule los comprimidos con las manos húmedas porque se pueden deshacer. Extraiga el comprimido del envoltorio de la siguientes manera:

1. Sujete el blister por los lados y separe un envoltorio individual del resto a lo largo de las perforaciones.
2. Tire del borde del aluminio y retírelo completamente.
3. Deje caer el comprimido en la mano.
4. Deposite el comprimido en la lengua inmediatamente.



En unos segundos, el comprimido comienza a desintegrarse en la boca y puede tragarse sin agua. La boca debe estar vacía antes de depositar éste en la lengua.

#### **Si toma más Nimvastid del que debe**

Si accidentalmente toma más Nimvastid del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

#### **Si olvidó tomar Nimvastid**

Si olvida su dosis de Nimvastid, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar su tratamiento o cuando su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos lentamente desaparecerán a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

##### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (nauseas), vómitos, diarrea

##### **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor de estómago
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

##### **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

##### **Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

##### **Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario

- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardiaco tales como ritmo cardiaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular

### **Pacientes con demencia o enfermedad de Parkinson**

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Ritmo cardiaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Latido cardiaco irregular y bajo control del movimiento

### **Otros efectos adversos observados en rivastigmina parches transdérmicos y que pueden aparecer con los comprimidos bucodispersables:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (imposibilidad de detener adecuadamente la orina)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Hiperactividad (alto nivel de actividad, inquietud)

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica donde se aplicó el parche, tales como ampollas o inflamación de la piel
- Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.



### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Nimvastid**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información**

#### **Composición de Nimvastid**

- El principio activo es hidrogenotartrato de rivastigmina.  
Cada comprimido bucodispersable contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg o 6 mg de rivastigmina.
- Los demás componentes son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, sabor a hierbabuena (aceite de menta, jarabe de maiz), sabor a menta (jarabe, goma arabiga, sorbitol (E420), aceite de maiz, L-mentol), crospovidona, silicato cálcico, estearato de magnesio. Ver sección 2 “Nimvastid contiene sorbitol (E420)”.

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Comprimidos bucodispersables redondos y blancos.

14 x 1 (solo para 1,5 mg), 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 o 112 x 1 comprimidos en envases tipo blister perforados en unidosis con una lámina de OPA/Al/PVC y una lámina separable de PET/Al contenidos en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 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

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited

Tel: + 353 (0)1 2057760

**Fecha de la última revisión de prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.