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 hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

Nimvastid 3 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

Nimvastid 4,5 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

Nimvastid 6 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula contiene hidrogenotartrato 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 se debe hacer de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina se debe

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

Posología
Rivastigmina se debe administrar dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas se deben tragar 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 ómínimo dos semanas, la dosis se puede incrementar 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 se debe reducir temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o se puede interrumpir 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 se deben mantener en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento se puede continuar 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, se debe considerar la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No se puede predecir 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, se debe reiniciar 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 se puede utilizar en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver las 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 se debe reiniciar 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.

Ha habido notificaciones poscomercialización 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 se debe controlar el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, se debe ajustar 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.

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. 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 con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o con un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver las 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. Se debe tener 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 se deben prescribir 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 las 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 se puede utilizar 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, se debe considerar un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no se debe administrar 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 o de prolongación de QT 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 se debe utilizar durante el embarazo excepto si es 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 deben 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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

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

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Raras	Úlcera gástrica y duodenal
Muy raras	Hemorragia gastrointestinal
Muy raras	Pancreatitis
No conocida	Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caídas
Exploraciones complementarias	
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.

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Dismunición del apetito
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	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
No conocida	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Bradicardia

Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
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

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	**Rivastigmina n (%)**	**Placebo n (%)**
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, nauseas, 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 poscomercialización 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, se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe efectuar el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas se puede utilizar 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 inhibidor 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 pivotales 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 4 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

	Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)			
	Intención de tratar		**Última observación realizada**	
Medida de respuesta	**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**
Población ITT+RDO	(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	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,881		n/a	
Valor p vs placebo	<0,0011		0,0072	
Población ITT - LOCF	(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	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	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**
	Pacientes con alucinaciones visuales		**Pacientes sin alucinaciones visuales**	
Población ITT+RDO	(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	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,271		2,091	

Valor p vs placebo	0,0021		0,0151	
	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		**Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)**	
Población ITT - LOCF	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE Cambio medio a las 24 semanas ± DE	32,6 ± 10,4 **2,6 ± 9,4**	33,7 ± 10,3 -1,8 ± 7,2	20,6 ± 7,9 **1,9 ± 7,7**	20,7 ± 7,9 -0,2 ± 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento Valor p vs placebo	4,731 0,0021		2,141 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 (tmax) en 90 minutos, disminuye la Cmax 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 ^{14}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.

Poblaciones especiales

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 blíster (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 se debe hacer de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina se debe iniciar sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

Posología
Rivastigmina se debe administrar dos veces al día, con el desayuno y con la cena.

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

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 se debe reducir temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o se puede interrumpir 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 se deben mantener en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento se puede continuar 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, se debe considerar la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No se puede predecir 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, se debe reiniciar 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 se puede utilizar en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver las 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 se debe reiniciar 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.

Ha habido notificaciones poscomercialización 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 se debe controlar el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, se debe 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.

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. 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 con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o con un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver las 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. Se debe tener 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 se deben prescribir 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 las 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 se puede utilizar 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, se debe considerar un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no se debe administrar 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 o de prolongación de QT 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 metabolites 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 se debe utilizar durante el

embarazo excepto si es 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 deben 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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

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

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

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Dismunición del apetito
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales

Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	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
No conocida	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
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

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	**Rivastigmina n (%)**	**Placebo n (%)**
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, nauseas, 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 poscomercialización 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, se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe efectuar el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas se puede utilizar 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 inhibidor 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 pivotales 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 4 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

	Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)			
	Intención de tratar		**Última Observación Realizada**	
Medida de respuesta	**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**
Población ITT+RDO	(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	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,881		n/a	
Valor p vs placebo	<0,0011		0,0072	
Población ITT - LOCF	(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	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	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**
	Pacientes con alucinaciones visuales		**Pacientes sin alucinaciones visuales**	
Población ITT+RDO	(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	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,271		2,091	
Valor p vs placebo	0,0021		0,0151	
	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		**Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)**	
Población ITT - LOCF	(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	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-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

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% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (tmax) en 90 minutos, disminuye la Cmax 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 ^{14}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.

Poblaciones especiales

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

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 blíster 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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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 hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Blíster:
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 hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Blíster:
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 hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Blíster:
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 hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Blíster:
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

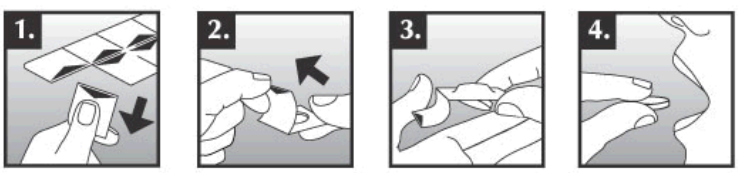
14 x 1 comprimidos bucodispersables
28 x 1 comprimidos bucodispersables
30 x 1 comprimidos bucodispersables
56 x 1 comprimidos bucodispersables
60 x 1 comprimidos bucodispersables
112 x 1 comprimidos bucodispersables

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 blíster 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

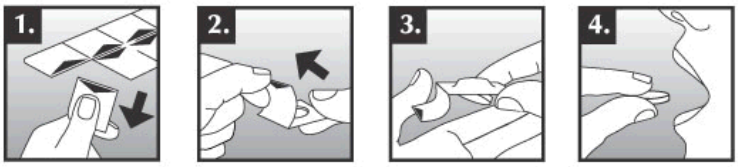
28 x 1 comprimidos bucodispersables
30 x 1 comprimidos bucodispersables
56 x 1 comprimidos bucodispersables
60 x 1 comprimidos bucodispersables
112 x 1 comprimidos bucodispersables

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. 1.Sujete el blíster 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. Extráiga

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

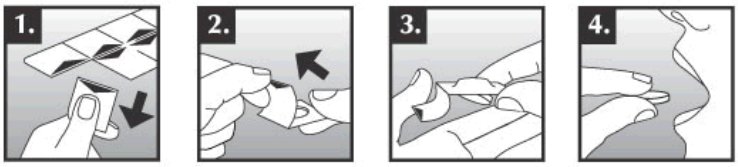
28 x 1 comprimidos bucodispersables
30 x 1 comprimidos bucodispersables
56 x 1 comprimidos bucodispersables
60 x 1 comprimidos bucodispersables
112 x 1 comprimidos bucodispersables

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 blíster 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. Extráiga

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

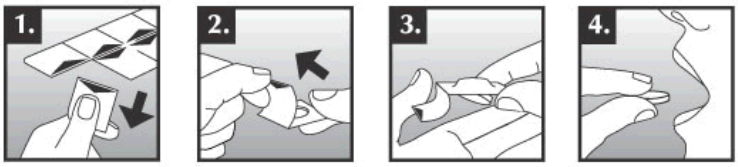
28 x 1 comprimidos bucodispersables
30 x 1 comprimidos bucodispersables
56 x 1 comprimidos bucodispersables
60 x 1 comprimidos bucodispersables
112 x 1 comprimidos bucodispersables

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 blíster 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. Extráiga

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 aenfermedad de Parkinson, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una substancia 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 algún problema cardíaco como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación de QTc, antecedentes familiares de prolongación de QTc, torsade de pointes, o si tiene un nivel bajo en sangre de potasio o de magnesio.
- 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 se debe utilizar 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 se debe administrar 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 a desmayos o pérdidas de conciencia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Nimvastid junto con otros medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco o el sistema eléctrico del corazón (prolongación QT).

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 qué dosis de Nimvastid debe tomar.
- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de cómo 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 (náuseas), 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
- Somnolencia

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
- Síndrome de Pisa (afección que conlleva una contracción muscular involuntaria y la inclinación anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado)

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
- Caídas accidentales

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Rimo 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
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Depresión
- Tensión arterial alta

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Latido cardiaco irregular y bajo control del movimiento
- Tensión arterial baja

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Síndrome de Pisa (afección que conlleva una contracción muscular involuntaria y la inclinación anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado)
- Rash cutáneo

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 conservacion.

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 la cubierta 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 la cubierta 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 marronáceo.

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

Envases tipo blíster (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

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
ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
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)

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 aenfermedad de Parkinson, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una substancia 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 algún problema cardíaco como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación de QTc, antecedentes familiares de prolongación de QTc, torsade de pointes, o si tiene un nivel bajo en sangre de potasio o de magnesio.
- 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 se debe utilizar 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 se debe administrar 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 a desmayos o pérdidas de conciencia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Nimvastid junto con otros medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco o el sistema eléctrico del corazón (prolongación QT).

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)
Nimvastid 1,5 mg comprimidos bucodispersables: Este medicamento contiene 0,00525 mg de sorbitol en cada 1,5 mg comprimido bucodispersable.
Nimvastid 3 mg comprimidos bucodispersables: Este medicamento contiene 0,0105 mg de sorbitol en cada 3 mg comprimido bucodispersable.
Nimvastid 4,5 mg comprimidos bucodispersables: Este medicamento contiene 0,01575 mg de sorbitol en cada 4,5 mg comprimido bucodispersable.
Nimvastid 6 mg comprimidos bucodispersables: 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 qué dosis de Nimvastid debe tomar.
- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de cómo responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6,0 mg dos veces al día.

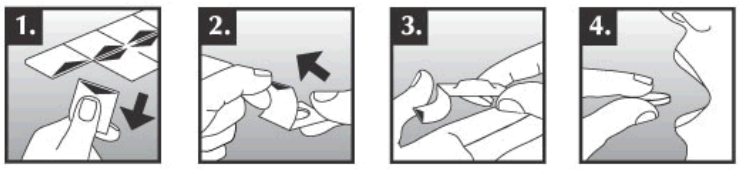
Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

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 vacia 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 blíster 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 (náuseas), 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
- Somnolencia

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
- Síndrome de Pisa (afección que conlleva una contracción muscular involuntaria y la inclinación anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado)

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
- Caídas accidentales

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Rimo 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
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Depresión
- Tensión arterial alta

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Latido cardiaco irregular y bajo control del movimiento

- Tensión arterial baja

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Síndrome de Pisa (afección que conlleva una contracción muscular involuntaria y la inclinación anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado)
- Rash cutáneo

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 conservacion.

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 blíster 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

България
КРКА България ЕООД
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
ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

Ireland

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
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 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, 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)

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/.