

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 1,5 mg gélule

Nimvastid 3 mg gélule

Nimvastid 4,5 mg gélule

Nimvastid 6 mg gélule

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Nimvastid 1,5 mg gélule

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg de rivastigmine.

### Nimvastid 3 mg gélule

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3 mg de rivastigmine.

### Nimvastid 4,5 mg gélule

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 4,5 mg de rivastigmine.

### Nimvastid 6 mg gélule

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

### Nimvastid 1,5 mg gélule

Poudre blanche à blanc-cassé dans une gélule à tête jaune et corps jaune.

### Nimvastid 3 mg gélule

Poudre blanche à blanc-cassé dans une gélule à tête orange et corps orange.

### Nimvastid 4,5 mg gélule

Poudre blanche à blanc-cassé dans une gélule à tête orange et corps orange.

### Nimvastid 6 mg gélule

Poudre blanche à blanc-cassé dans une gélule à tête rouge brun et corps orange.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de

Parkinson. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

#### Posologie

La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Les gélules doivent être avalées entières.

#### Dose initiale

1,5 mg deux fois par jour.

#### Ajustement posologique

La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.

En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou, le traitement pourra être arrêté.

#### Dose d'entretien

La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si après 3 mois de traitement à la dose d'entretien les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.

La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir rubrique 5.1).

L'effet du traitement n'a pas été étudié au delà de 6 mois dans des études contrôlées *versus* placebo.

#### Reprise du traitement

Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

#### Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez ces patients les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés, cependant Nimvastid gélule peut être utilisé chez cette population de patients à condition qu'une surveillance étroite soit mise en place (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Nimvastid dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

### **4.3 Contre-indications**

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique de rivastigmine (voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (ex. aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients développant des réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact au dispositif transdermique de rivastigmine et qui nécessitent encore un traitement par rivastigmine doivent changer pour la rivastigmine orale uniquement après un test allergique négatif et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibles à la rivastigmine suite à une exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent prendre de rivastigmine sous aucune forme.

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des dermatites allergiques (disséminées) lors de l'administration de rivastigmine quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients et les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.

Ajustement posologique: des effets indésirables (tels que: hypertension et hallucinations chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et, aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier tremblements, chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés à la suite d'une augmentation de la dose. Ces effets peuvent disparaître après une diminution de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par Nimvastid a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-dépendants, et peuvent survenir particulièrement lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du

traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences.

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids. Les inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé.

En cas de vomissements sévères associés à un traitement par la rivastigmine, les doses doivent être ajustées de manière appropriée, comme recommandé en rubrique 4.2. Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.8). De tels événements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.

Une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) peut se produire chez des patients traités avec certains médicaments inhibiteurs de la cholinestérase y compris la rivastigmine. La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant une prolongation du QTc préexistante ou des antécédents familiaux de prolongation du QTc ou un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infarctus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes. Un suivi clinique (ECG) peut aussi être requis (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) (voir rubrique 4.8).

La rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.

Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrit avec précaution chez les patients asthmatiques ou présentant une maladie pulmonaire obstructive.

Les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions. La prudence est recommandée lors du traitement de patients prédisposés à de telles maladies.

L'utilisation de la rivastigmine chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson ou souffrant d'autres types de démences ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple: déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux. Une aggravation (incluant bradykinésie, dyskinésie, troubles de la marche) et une augmentation de l'incidence ou de l'intensité des tremblements ont été observées chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.8). Ces événements ont conduit à l'arrêt de la rivastigmine dans quelques cas (par exemple arrêts dus aux tremblements 1,7% avec rivastigmine vs 0% avec placebo). Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

#### Populations à risque

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Nimvastid peut être utilisé chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire.

Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être

plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (ex. oxybutynine, toltérodine).

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (ex. les produits antiarythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).

Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associée à des médicaments favorisant l'apparition de prolongation de l'intervalle QT ou de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralpride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Chez les femmes gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue.

##### Allaitement

Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant le passage de la rivastigmine dans le lait maternel. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

##### Fertilité

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (voir section 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'homme sont inconnus.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire des étourdissements et une somnolence, principalement à l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation posologique. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe, devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38%) et vomissements (23%), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants, listés ci-dessous dans le Tableau 1, ont été rapportés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par rivastigmine.

**Tableau 1**

<b>Infections et infestations</b> Très rare	Infection urinaire
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent Fréquent Indéterminée	Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation
<b>Affections psychiatriques</b> Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare Indéterminée	Cauchemars Agitation Confusion Anxiété Insomnie Dépression Hallucinations Agressivité, impatience
<b>Affections du système nerveux</b> Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Vertiges Céphalée Somnolence Tremblements Syncope Convulsions Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson).

<b>Affections cardiaques</b> Rare Très rare  Indéterminée	Angine de poitrine Arythmie (par exemple: bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie) Maladie du sinus
<b>Affections vasculaires</b> Très rare	Hypertension
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Rare Très rare Très rare Indéterminée	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Ulcères gastriques et duodénaux Hémorragie gastro-intestinale Pancréatite Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.4)
<b>Affections hépatobiliaires</b> Peu fréquent Indéterminée	Élévation des enzymes hépatiques Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent Rare Indéterminée	Hyperhydrose Rash Prurit, dermatite allergique (disséminée)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent Fréquent Peu fréquent	Fatigue et asthénie Malaise Chute accidentelle
<b>Investigations</b> Fréquent	Perte de poids

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules d'rivastigmine.

**Tableau 2**

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Fréquent Fréquent	Diminution de l'appétit Déshydratation
<b>Affections psychiatriques</b> Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Indéterminée	Insomnie Anxiété Impatience Hallucination visuelle Dépression Agressivité

<b>Affections du système nerveux</b> Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent	Tremblements Vertiges Somnolence Céphalée Maladie de Parkinson (aggravation) Bradykinésie Dyskinésies Hypokinésies Hypertonie (Phénomène de la roue dentée) Dystonie
<b>Affections cardiaques</b> Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Indéterminée	Bradycardie Fibrillation auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire Maladie du sinus
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent Peu fréquent	Hypertension Hypotension
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Hypersécrétion salivaire
<b>Affections hépatobiliaires</b> Indéterminée	Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent Indéterminée	Hyperhydrose Dermatite allergique (disséminée)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Chute Fatigue et asthénie Troubles de la marche Démarche parkinsonienne

Le Tableau 3 liste le nombre et le pourcentage de patients ayant présentés des effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens dans le cadre de l'étude clinique spécifique conduite pendant 24 semaines avec rivastigmine chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson.

**Tableau 3**

<b>Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson</b>	<b>Rivastigmine n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients avec des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sialorrhée	5 (1,4)	0
Dyskinésies	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrome parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculo-squelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptomatologie

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été signalée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale.

En outre après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés.

### Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures: en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: psychoanaleptiques, anticholinestérasiques, Code ATC: N06DA03.

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate: on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40% de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

#### Études cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle, l'autonomie, notamment pour se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent, etc.).

Les patients étudiés avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24.

Les résultats pour les patients répondeurs cliniques, obtenus en regroupant deux études réalisées à doses variables parmi les trois essais-pivot multicentriques sur 26 semaines menés chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer légère à modérée, sont rassemblés dans le Tableau 4 ci-dessous. Une amélioration cliniquement significative dans ces études a été définie a priori par une amélioration d'au moins 4 points de l'ADAS-Cog, une amélioration de la CIBIC-Plus ou une amélioration d'au moins 10% de la PDS.

De plus, une définition a posteriori du caractère répondeur est également fournie dans ce tableau. La définition secondaire du caractère répondeur nécessite une amélioration de 4 points ou plus de l'ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS. Selon cette définition, la dose moyenne pour les répondeurs dans le groupe des posologies comprises entre 6 et 12 mg était de 9,3 mg. Il est important de noter que les échelles utilisées dans cette indication varient et que les comparaisons directes de résultats entre différents agents thérapeutiques sont sans valeur.

**Tableau 4**

	<b>Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)</b>			
	<b>Analyse en intention de traiter</b>		<b>Analyse LOCF ****</b>	
<b>Mesure de la réponse</b>	<b>Rivastigmine 6-12 mg N=473</b>	<b>Placebo N=472</b>	<b>Rivastigmine 6-12 mg N=379</b>	<b>Placebo N=444</b>
Amélioration à l'ADAS-Cog	21***	12	25***	12

d'au moins 4 points				
Amélioration de la CIBIC-Plus	29***	18	32***	19
Amélioration de la PDS d'au moins 10%	26***	17	30***	18
Au moins 4 points d'amélioration à l' ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS	10*	6	12**	6

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

### Études cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson

L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'efficacité a été établie à l'aide de 2 échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le Tableau 5 ci-dessous: l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives et l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tableau 5**

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
<b>Population ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Moyenne à l'état initial ± ET	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3.8 ± 1.4</b>	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
Valeur p versus placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>Population ITT – LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Moyenne à l'état initial ± ET	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3.7 ± 1.4</b>	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
Valeur p versus placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

<sup>2</sup> Valeurs moyennes présentées par convenance, analyse catégorielle réalisée sur le test van Elteren  
ITT: Intent-To-Treat (Intention de traiter); RDO: Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués); LOCF: Last Observation Carried Forward (Dernière observation reportée)

Bien que l'effet du traitement ait été démontré dans la totalité de la population de l'étude, les données suggèrent qu'un effet supérieur du traitement par rapport au placebo a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir Tableau 6).

**Tableau 6**

<b>Démence associée à la maladie de Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmine</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmine</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Patients avec hallucinations visuelles</b>		<b>Patients sans hallucinations visuelles</b>	
<b>Population ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Moyenne à l'état initial ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Différence de traitement ajustée	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Valeur p versus placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)</b>		<b>Patients sans une démence légère (MMSE 18-24)</b>	
<b>Population ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Valeur p versus placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

ITT: Intent-To-Treat (Intention de traiter); RDO: Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués)

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec rivastigmine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer et dans le traitement des démences chez des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 ± 13%. La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (t<sub>max</sub>) d'environ 90 minutes, diminue la C<sub>max</sub> et augmente l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 30%.

### Distribution

La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40%. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.

### Biotransformation

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase. In vitro, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minime de l'acétylcholinestérase (<

10%).

Les résultats des études *in vitro* indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que les iso-enzymes principales du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est approximativement de 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg.

#### Élimination

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de <sup>14</sup>C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23% chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n=75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.

#### Populations particulières

##### Personnes âgées

La biodisponibilité de la rivastigmine est plus élevée chez le sujet âgé que chez les jeunes volontaires sains. Néanmoins, les études menées chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et âgés de 50 à 92 ans, n'ont pas mis en évidence de modification de la biodisponibilité avec l'âge.

##### Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée.

##### Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale. Par contre, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la C<sub>max</sub> ou de l'ASC n'a été retrouvée.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études de toxicité après administration répétée réalisées chez le rat, la souris et le chien ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Aucune marge de sécurité chez l'homme n'a pu être obtenue au cours des études chez l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10<sup>4</sup> fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.

Aucun caractère de carcinogénicité n'a été retrouvé dans les études menées chez la souris et le rat à la dose maximale tolérée mais l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites était plus faible que celle observée chez l'homme. Rapportée à la surface corporelle, l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites fut approximativement équivalente à la dose maximale recommandée chez l'homme (12 mg/jour); toutefois, par rapport à la dose maximale chez l'homme, la dose chez l'animal était six fois supérieure.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents.

Un léger potentiel d'irritation de l'oeil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Hypromellose  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

##### *Nimvastid 1,5 mg gélule*

Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Gélatine

##### *Nimvastid 3 mg gélule*

Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Gélatine

##### *Nimvastid 4,5 mg gélule*

Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Gélatine

##### *Nimvastid 6 mg gélule*

Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Gélatine

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC-Alu): boîte de 14 (uniquement pour le 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ou 112 gélules.

Flacon en polyéthylène haute densité: boîte de 200 ou 250 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Nimvastid 1,5 mg gélule

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

### Nimvastid 3 mg gélule

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

### Nimvastid 4,5 mg gélule

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

### Nimvastid 6 mg gélule

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 11 Mai 2009

Date de dernier renouvellement: 16 Janvier 2014

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible  
Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible  
Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible  
Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg de rivastigmine.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé orodispersible contient 5,25 µg de sorbitol (E420).

### Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3 mg de rivastigmine.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé orodispersible contient 10,5 µg de sorbitol (E420).

### Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 4,5 mg de rivastigmine.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé orodispersible contient 15,75 µg de sorbitol (E420).

### Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6 mg de rivastigmine.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé orodispersible contient 21 µg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé blanc et rond.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.  
Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

#### Posologie

La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas.

Les comprimés orodispersibles de Nimvastid doivent être placés dans la bouche, où ils se dissoudront rapidement dans la salive de sorte qu'ils pourront être facilement avalés. Le retrait d'un comprimé orodispersible intacts de la bouche est difficile. Comme les comprimés orodispersibles sont fragiles, ils doivent être pris immédiatement après l'ouverture du blister.

Le comprimé orodispersible de Nimvastid est bioéquivalent à la gélule de rivastigmine, avec un même taux et degré d'absorption. La posologie et la fréquence d'administration est la même que pour les gélules de rivastigmine. Les comprimés orodispersibles de Nimvastid peuvent être utilisés comme une alternative aux gélules de rivastigmine.

#### Dose initiale

1,5 mg deux fois par jour.

#### Ajustement posologique

La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.

En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou, le traitement pourra être arrêté.

#### Dose d'entretien

La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si après 3 mois de traitement à la dose d'entretien les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.

La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir rubrique 5.1).

L'effet du traitement n'a pas été étudié au delà de 6 mois dans des études contrôlées *versus* placebo.

#### Reprise du traitement

Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour.

L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

#### Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez ces patients les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés, cependant, Nimvastid comprimé orodispersible peut être utilisé chez cette population de patients à condition qu'une surveillance étroite soit mise en place (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Nimvastid dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

### **4.3 Contre-indications**

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique de rivastigmine (voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (ex. aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients développant des réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact au dispositif transdermique de rivastigmine et qui nécessitent encore un traitement par rivastigmine doivent changer pour la rivastigmine orale uniquement après un test allergique négatif et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibles à la rivastigmine suite à une exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent prendre de rivastigmine sous aucune forme.

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des dermatites allergiques (disséminées) lors de l'administration de rivastigmine quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients et les personnes aidantes soignant doivent être informés en conséquence.

Ajustement posologique: des effets indésirables (tels que: hypertension et hallucinations chez les

patients atteints de la maladie d'Alzheimer et, aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier tremblements, chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés à la suite d'une augmentation de la dose. Ces effets peuvent disparaître après une diminution de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par rivastigmine a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-dépendants, et peuvent survenir particulièrement lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences.

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids. Les inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé.

En cas de vomissements sévères associés à un traitement par la rivastigmine, les doses doivent être ajustées de manière appropriée, comme recommandé en rubrique 4.2. Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.8). De tels événements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.

Une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) peut se produire chez des patients traités avec certains médicaments inhibiteurs de la cholinestérase y compris la rivastigmine. La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant une prolongation du QTc préexistante ou des antécédents familiaux de prolongation du QTc ou un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infarctus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes. Un suivi clinique (ECG) peut aussi être requis (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) (voir rubrique 4.8).

La rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.

Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrit avec précaution chez les patients asthmatiques ou présentant une maladie pulmonaire obstructive.

Les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions. La prudence est recommandée lors du traitement de patients prédisposés à de telles maladies.

L'utilisation de la rivastigmine chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson ou souffrant d'autres types de démences ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple: déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux. Une aggravation (incluant bradykinésie, dyskinésie, troubles de la marche) et une augmentation de l'incidence ou de l'intensité des tremblements ont été observées chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.8). Ces événements ont conduit à l'arrêt de la rivastigmine dans quelques cas (par exemple arrêts dus aux tremblements 1,7%

avec rivastigmine vs 0% avec placebo). Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

#### Populations à risque

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Nimvastid peut être utilisé chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire.

Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.

#### Nimvastid contient du sorbitol (E420)

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon con

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (ex. oxybutynine, toltérodine).

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (ex. les produits antiarythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).

Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associée à des médicaments favorisant l'apparition de prolongation de l'intervalle QT ou de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralpride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Chez les femelles gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue.

### Allaitement

Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant le passage de la rivastigmine dans le lait maternel. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

### Fertilité

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (voir section 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'homme sont inconnus.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire des étourdissements et une somnolence, principalement à l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation posologique. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe, devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38%) et vomissements (23%), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.

### Liste tabulée des effets indésirables

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants, listés ci-dessous dans le Tableau 1, ont été rapportés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par rivastigmine.

**Tableau 1**

<b>Infections et infestations</b> Très rare	Infection urinaire
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent Fréquent Indéterminée	Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation

<b>Affections psychiatriques</b> Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare Indéterminée	Cauchemars Agitation Confusion Anxiété Insomnie Dépression Hallucinations Agressivité, impatience
<b>Affections du système nerveux</b> Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Vertiges Céphalée Somnolence Tremblements Syncope Convulsions Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson).
<b>Affections cardiaques</b> Rare Très rare  Indéterminée	Angine de poitrine Arythmie (par exemple: bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie) Maladie du sinus
<b>Affections vasculaires</b> Très rare	Hypertension
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Rare Très rare Très rare Indéterminée	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Ulcères gastriques et duodénaux Hémorragie gastro-intestinale Pancréatite Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.4)
<b>Affections hépatobiliaires</b> Peu fréquent Indéterminée	Élévation des enzymes hépatiques Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent Rare Indéterminée	Hyperhydrose Rash Prurit, dermatite allergique (disséminée)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent Fréquent Peu fréquent	Fatigue et asthénie Malaise Chute accidentelle
<b>Investigations</b> Fréquent	Perte de poids

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules d'rivastigmine.

**Tableau 2**

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Fréquent Fréquent	Diminution de l'appétit Déshydratation
<b>Affections psychiatriques</b> Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Indéterminée	Insomnie Anxiété Impatience Hallucination visuelle Dépression Agressivité
<b>Affections du système nerveux</b> Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent	Tremblements Vertiges Somnolence Céphalée Maladie de Parkinson (aggravation) Bradykinésie Dyskinésies Hypokinésies Hypertonie (Phénomène de la roue dentée) Dystonie
<b>Affections cardiaques</b> Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Indéterminée	Bradycardie Fibrillation auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire Maladie du sinus
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent Peu fréquent	Hypertension Hypotension
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Hypersécrétion salivaire
<b>Affections hépatobiliaires</b> Indéterminée	Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent Indéterminée	Hyperhidrose Dermatite allergique (disséminée)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Chute Fatigue et asthénie Troubles de la marche Démarche parkinsonienne

Le Tableau 3 liste le nombre et le pourcentage de patients ayant présentés des effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens dans le cadre de l'étude clinique spécifique conduite pendant 24 semaines avec rivastigmine chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson.

**Tableau 3**

<b>Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson</b>	<b>Rivastigmine n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients avec des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sialorrhée	5 (1,4)	0
Dyskinésies	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrome parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculo-squelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

##### Symptomatologie

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été signalée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale.

En outre après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés.

##### Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction

de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: psychoanaleptiques, anticholinestérasiques, Code ATC: N06DA03.

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate: on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40% de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

#### Études cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle, l'autonomie, notamment pour se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent, etc.).

Les patients étudiés avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24.

Les résultats pour les patients répondeurs cliniques, obtenus en regroupant deux études réalisées à doses variables parmi les trois essais-pivot multicentriques sur 26 semaines menés chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer légère à modérée, sont rassemblés dans le Tableau 4 ci-dessous. Une amélioration cliniquement significative dans ces études a été définie a priori par une amélioration d'au moins 4 points de l'ADAS-Cog, une amélioration de la CIBIC-Plus ou une amélioration d'au moins 10% de la PDS.

De plus, une définition a posteriori du caractère répondeur est également fournie dans ce tableau. La définition secondaire du caractère répondeur nécessite une amélioration de 4 points ou plus de l'ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS. Selon cette définition, la dose moyenne pour les répondeurs dans le groupe des posologies comprises entre 6 et 12 mg était de 9,3 mg. Il est important de noter que les échelles utilisées dans cette indication varient et que les comparaisons directes de résultats entre différents agents thérapeutiques sont sans valeur.

**Tableau 4**

	<b>Patients présentant une réponse cliniquement significative</b>
--	---

	( <b>%</b> )			
	Analyse en intention de traiter		Analyse LOCF ****	
Mesure de la réponse	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
Amélioration à l'ADAS-Cog d'au moins 4 points	21***	12	25***	12
Amélioration de la CIBIC-Plus	29***	18	32***	19
Amélioration de la PDS d'au moins 10%	26***	17	30***	18
Au moins 4 points d'amélioration à l' ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS	10*	6	12**	6

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

#### Études cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson

L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'efficacité a été établie à l'aide de 2 échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le Tableau 5 ci-dessous: l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives et l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

**Tableau 5**

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
<b>Population ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Moyenne à l'état initial ± ET	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3.8 ± 1.4</b>	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
Valeur p versus placebo	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>Population ITT – LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Moyenne à l'état initial ± ET	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3.7 ± 1.4</b>	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
Valeur p versus placebo	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

<sup>2</sup> Valeurs moyennes présentées par convenance, analyse catégorielle réalisée sur le test van Elteren  
ITT: Intent-To-Treat (Intention de traiter); RDO: Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués); LOCF: Last Observation Carried Forward (Dernière observation reportée)

Bien que l'effet du traitement ait été démontré dans la totalité de la population de l'étude, les données suggèrent qu'un effet supérieur du traitement par rapport au placebo a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir Tableau 6).

**Tableau 6**

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	<b>Patients avec hallucinations visuelles</b>		<b>Patients sans hallucinations visuelles</b>	
<b>Population ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Moyenne à l'état initial ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Différence de traitement ajustée	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Valeur p versus placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)</b>		<b>Patients sans une démence légère (MMSE 18-24)</b>	
<b>Population ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Valeur p versus placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

ITT: Intent-To-Treat (Intention de traiter); RDO: Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués)

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec rivastigmine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer et dans le traitement des démences chez des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé orodispersible de rivastigmine est bioéquivalent à la gélule de rivastigmine, avec un même taux et degré d'absorption. Les comprimés orodispersibles de rivastigmine peuvent être utilisés comme une alternative aux gélules de rivastigmine.

### Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 ± 13%. La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (t<sub>max</sub>) d'environ 90 minutes, diminue la C<sub>max</sub> et augmente l'aire sous la courbe (ASC)

d'environ 30%.

#### Distribution

La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40%. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.

#### Biotransformation

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase. In vitro, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minimale de l'acétylcholinestérase (< 10%).

Les résultats des études *in vitro* indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études *in vitro* et des études effectuées chez l'animal indiquent que les iso-enzymes principales du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est approximativement de 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg.

#### Élimination

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de <sup>14</sup>C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23% chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n=75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.

#### Populations particulières

##### Personnes âgées

La biodisponibilité de la rivastigmine est plus élevée chez le sujet âgé que chez les jeunes volontaires sains. Néanmoins, les études menées chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et âgés de 50 à 92 ans, n'ont pas mis en évidence de modification de la biodisponibilité avec l'âge.

##### Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée.

##### Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale. Par contre, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la Cmax ou de l'ASC n'a été retrouvée.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études de toxicité après administration répétée réalisées chez le rat, la souris et le chien ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Aucune marge de sécurité chez l'homme n'a pu être obtenue au cours des études chez l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10<sup>4</sup> fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.

Aucun caractère de carcinogénicité n'a été retrouvé dans les études menées chez la souris et le rat à la dose maximale tolérée mais l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites était plus faible que celle observée chez l'homme. Rapportée à la surface corporelle, l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites fut approximativement équivalente à la dose maximale recommandée chez l'homme (12 mg/jour); toutefois, par rapport à la dose maximale chez l'homme, la dose chez l'animal était six fois supérieure.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents.

Un léger potentiel d'irritation de l'oeil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose  
Arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, maltodextrine (maïs))  
Arôme menthe poivrée (maltodextrine, gomme arabique, sorbitol (E420), huile de menthe, L-menthol)  
Crospovidone  
Silicate de calcium  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

14x1 (uniquement pour le 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 ou 112x1 comprimés en plaquette thermoformée pour délivrance à l'unité (OPA/Alu/PVC - PET/Alu) en boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible

14x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/026  
28x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/027  
30x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/028  
56x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/029  
60x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/030  
112x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/031

### Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible

28x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/032  
30x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/033  
56x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/034  
60x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/035  
112x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/036

### Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible

28x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/037  
30x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/038  
56x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/039  
60x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/040  
112x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/041

### Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible

28x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/042  
30x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/043  
56x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/044  
60x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/045  
112x1 comprimés orodispersibles: EU/1/09/525/046

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 11 Mai 2009

Date de dernier renouvellement: 16 Janvier 2014

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE DE PLAQUETTES THERMOFORMÉES ET DE FLACON ET ÉTIQUETTE DU  
FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 1,5 mg gélule

rivastigmine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg de rivastigmine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

Plaquette thermoformée:

14 gélules

28 gélules

30 gélules

56 gélules

60 gélules

112 gélules

Flacon:

200 gélules

250 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 1,5 mg (seulement sur la boîte)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

(seulement sur la boîte)

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

(seulement sur la boîte)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 1,5 mg gélule

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE DE PLAQUETTES THERMOFORMÉES ET DE FLACON ET ÉTIQUETTE DU  
FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 3 mg gélule

rivastigmine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3 mg de rivastigmine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

Plaquette thermoformée:

28 gélules

30 gélules

56 gélules

60 gélules

112 gélules

Flacon:

200 gélules

250 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 3 mg (seulement sur la boîte)

**17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

(seulement sur la boîte)

<b>18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
---

PC  
SN  
NN

(seulement sur la boîte)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 3 mg gélule

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE DE PLAQUETTES THERMOFORMÉES ET DE FLACON ET ÉTIQUETTE DU  
FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 4,5 mg gélule

rivastigmine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 4,5 mg de rivastigmine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

Plaquette thermoformée:

28 gélules

30 gélules

56 gélules

60 gélules

112 gélules

Flacon:

200 gélules

250 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 4,5 mg (seulement sur la boîte)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

(seulement sur la boîte)

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

(seulement sur la boîte)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 4,5 mg gélule

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE DE PLAQUETTES THERMOFORMÉES ET DE FLACON ET ÉTIQUETTE DU  
FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 6 mg gélule

rivastigmine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6 mg de rivastigmine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

Plaquette thermoformée:

28 gélules

30 gélules

56 gélules

60 gélules

112 gélules

Flacon:

200 gélules

250 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 6 mg (seulement sur la boîte)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

(seulement sur la boîte)

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

(seulement sur la boîte)

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 6 mg gélule

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOITE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg de rivastigmine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du sorbitol (E420).  
Consultez la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

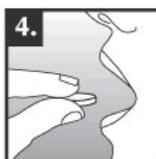
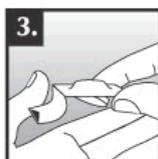
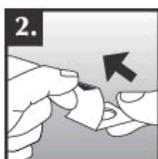
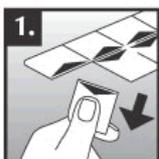
14 x 1 comprimés orodispersibles  
28 x 1 comprimés orodispersibles  
30 x 1 comprimés orodispersibles  
56 x 1 comprimés orodispersibles  
60 x 1 comprimés orodispersibles  
112 x 1 comprimés orodispersibles

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

Ne pas manipuler les comprimés avec les mains mouillées car les comprimés peuvent de casser.

1. Tenir la plaquette par un bord et séparer une cellule du reste de la plaquette en la détachant délicatement suivant la ligne de prédécoupage,
2. Tirez le bord de la feuille de papier d'aluminium et l'enlever complètement,
3. Faire tomber le comprimé dans la main,
4. Mettre le comprimé sur la langue dès qu'il est sorti de son conditionnement.



Dissoudre le comprimé dans la bouche et l'avaler avec ou sans eau.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 1,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

1. Découper.
2. Tirer.

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOITE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3 mg de rivastigmine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du sorbitol (E420).  
Consultez la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

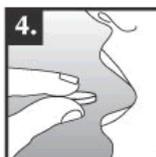
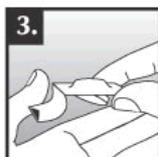
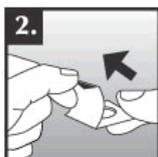
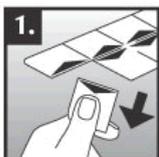
28 x 1 comprimés orodispersibles  
30 x 1 comprimés orodispersibles  
56 x 1 comprimés orodispersibles  
60 x 1 comprimés orodispersibles  
112 x 1 comprimés orodispersibles

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

Ne pas manipuler les comprimés avec les mains mouillées car les comprimés peuvent de casser.

1. Tenir la plaquette par un bord et séparer une cellule du reste de la plaquette en la détachant délicatement suivant la ligne de prédécoupage,
2. Tirez le bord de la feuille de papier d'aluminium et l'enlever complètement,
3. Faire tomber le comprimé dans la main,
4. Mettre le comprimé sur la langue dès qu'il est sorti de son conditionnement.



Dissoudre le comprimé dans la bouche et l'avaler avec ou sans eau.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 3 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

1. Découper.
2. Tirer.

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOITE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 4,5 mg de rivastigmine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du sorbitol (E420).  
Consultez la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

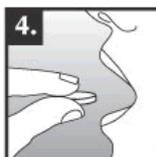
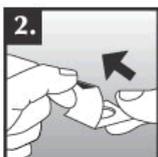
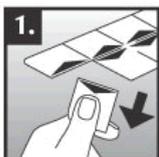
28 x 1 comprimés orodispersibles  
30 x 1 comprimés orodispersibles  
56 x 1 comprimés orodispersibles  
60 x 1 comprimés orodispersibles  
112 x 1 comprimés orodispersibles

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

Ne pas manipuler les comprimés avec les mains mouillées car les comprimés peuvent de casser.

1. Tenir la plaquette par un bord et séparer une cellule du reste de la plaquette en la détachant délicatement suivant la ligne de prédécoupage,
2. Tirez le bord de la feuille de papier d'aluminium et l'enlever complètement,
3. Faire tomber le comprimé dans la main,
4. Mettre le comprimé sur la langue dès qu'il est sorti de son conditionnement.



Dissoudre le comprimé dans la bouche et l'avaler avec ou sans eau.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 4,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

1. Découper.
2. Tirer.

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOITE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6 mg de rivastigmine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du sorbitol (E420).  
Consultez la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible

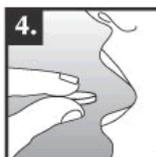
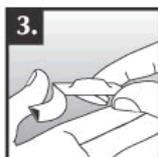
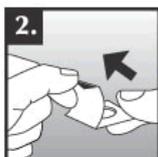
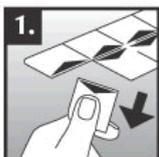
28 x 1 comprimés orodispersibles  
30 x 1 comprimés orodispersibles  
56 x 1 comprimés orodispersibles  
60 x 1 comprimés orodispersibles  
112 x 1 comprimés orodispersibles

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

Ne pas manipuler les comprimés avec les mains mouillées car les comprimés peuvent de casser.

1. Tenir la plaquette par un bord et séparer une cellule du reste de la plaquette en la détachant délicatement suivant la ligne de prédécoupage,
2. Tirez le bord de la feuille de papier d'aluminium et l'enlever complètement,
3. Faire tomber le comprimé dans la main,
4. Mettre le comprimé sur la langue dès qu'il est sorti de son conditionnement.



Dissoudre le comprimé dans la bouche et l'avaler avec ou sans eau.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Nimvastid 6 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible

rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

1. Découper.
2. Tirer.

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Nimvastid 1,5 mg gélule**  
**Nimvastid 3 mg gélule**  
**Nimvastid 4,5 mg gélule**  
**Nimvastid 6 mg gélule**  
rivastigmine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Nimvastid et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nimvastid
3. Comment prendre Nimvastid
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nimvastid
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Nimvastid et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Nimvastid est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence liée à la maladie de Parkinson, la disparition de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau entraîne des taux faibles du neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en bloquant les enzymes responsables de la destruction de l'acétylcholine: l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. En bloquant ces enzymes, Nimvastid permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau, contribuant ainsi à diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer et ceux de la démence liée à la maladie de Parkinson.

Nimvastid est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, une maladie du cerveau qui affecte progressivement la mémoire, la capacité intellectuelle et le comportement. Les gélules et les comprimés orodispersibles peuvent également être utilisés pour le traitement de la démence chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nimvastid

#### Ne prenez jamais Nimvastid

- si vous êtes allergique à la rivastigmine (substance active de Nimvastid) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une réaction cutanée qui se propage au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a une réaction locale plus intense (telle que des ampoules, une aggravation de l'inflammation de la peau, un gonflement) et si cela ne s'améliore pas dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique.

Si cela s'applique à vous, parlez-en à votre médecin et ne prenez pas Nimvastid.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Nimvastid :

- si vous avez, ou avez eu une maladie du cœur telle que des battements du cœur irréguliers ou lents, une prolongation de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, ou si vous avez des taux sanguins de potassium ou magnésium faibles.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère actif de l'estomac.
- si vous avez, ou avez eu, des difficultés à uriner.
- si vous avez, ou avez eu, des crises convulsives.
- si vous avez, ou avez eu, de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance rénale.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique.
- si vous souffrez de tremblements.
- si vous avez un poids corporel bas.
- si vous avez des manifestations gastro-intestinales telles que nausées (mal au cœur), vomissements, et diarrhées. Vous pourriez vous déshydrater (perte importante de liquide) si les vomissements ou les diarrhées sont prolongés.

Si un de ces effets s'applique à vous, votre médecin pourra avoir besoin de vous surveiller davantage lors de votre traitement par ce médicament.

Si vous n'avez pas pris Nimvastid pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Nimvastid dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

### **Autres médicaments et Nimvastid**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Nimvastid ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets similaires. Nimvastid pourrait interférer avec les médicaments anticholinergiques (médicaments utilisés pour soulager les crampes d'estomac ou spasmes, pour traiter la maladie de Parkinson ou pour prévenir le mal des transports).

Nimvastid ne doit pas être utilisé en même temps que la métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et vomissements). Prendre ces deux médicaments ensemble pourrait entraîner des problèmes tels que raideur des membres et tremblements des mains.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de votre traitement par Nimvastid, parlez-en à votre médecin avant toute anesthésie car Nimvastid peut augmenter les effets de certains relaxants musculaires durant l'anesthésie.

Prudence lorsque Nimvastid est pris en association avec des bêtabloquants (médicaments tels que l'aténolol utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine, ainsi que d'autres maladies du cœur). Prendre ces deux médicaments ensemble pourrait entraîner des problèmes tels qu'un ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) pouvant amener à un évanouissement ou une perte de conscience.

Prudence lorsque Nimvastid est pris en association avec d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur votre rythme cardiaque ou sur le système électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse,

demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, les bénéfices de l'utilisation de Nimvastid doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour votre enfant à naître. Nimvastid ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Nimvastid.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre médecin vous dira si votre maladie vous autorise à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en toute sécurité. Nimvastid est susceptible de provoquer des sensations de vertiges et une somnolence, principalement au début du traitement ou lorsque l'on augmente la dose. Si vous vous sentez pris de sensations de vertiges ou d'endormissements, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou ne faites pas de tâches qui nécessitent votre attention.

## **3. Comment prendre Nimvastid**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

### **Comment débiter le traitement**

Votre médecin vous dira quelle dose de Nimvastid vous devez prendre.

- Le traitement débute habituellement à de faibles doses.
- Votre médecin augmentera progressivement les doses en fonction de votre réponse au traitement.
- La dose la plus élevée qui devrait être prise est de 6,0 mg deux fois par jour.

Votre médecin évaluera régulièrement si le médicament est efficace pour vous. Il surveillera également votre poids durant la période où vous prendrez ce traitement.

Si vous n'avez pas pris Nimvastid pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

### **Prendre votre traitement**

- Avertissez votre entourage que vous prenez Nimvastid.
- Si vous voulez que le traitement soit efficace, prenez Nimvastid tous les jours.
- Prenez Nimvastid deux fois par jour, le matin et le soir, avec les aliments.
- Avalez les gélules avec une boisson.
- N'ouvrez pas ou n'écrasez pas les gélules.

### **Si vous avez pris plus de Nimvastid que vous n'auriez dû**

Si vous vous rendez compte que vous avez, par erreur, pris plus de Nimvastid qu'il ne vous en a été prescrit, prévenez votre médecin. Vous pouvez nécessiter une surveillance médicale. Certaines personnes à qui cela est arrivé ont eu mal au cœur (nausées), ont présenté des vomissements, des diarrhées, une augmentation de la tension artérielle et des hallucinations. Ralentissement du rythme cardiaque et syncope peuvent également survenir.

### **Si vous oubliez de prendre Nimvastid**

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose de Nimvastid, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il se peut que vous ayez des effets indésirables, plus souvent en début de traitement ou quand la dose est augmentée. Le plus souvent, ces effets indésirables vont disparaître progressivement au fur et à mesure que votre organisme s'habitue au médicament.

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 patient sur 10)

- Sensation de vertiges
- Perte d'appétit
- Troubles de l'estomac comme mal au cœur (nausées) ou vomissements, diarrhées

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Anxiété
- Sueurs
- Maux de tête
- Brûlures d'estomac
- Perte de poids
- Douleurs d'estomac
- Sensation d'agitation
- Sensation de fatigue ou d'affaiblissement
- Sensation de malaise général / se sentir malade
- Tremblements ou sensation de confusion
- Appétit diminué
- Cauchemars

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Dépression
- Difficulté à s'endormir
- Évanouissement ou chute accidentelle
- Altération de la fonction du foie

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- Douleurs dans la poitrine
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives
- Ulcères gastro-intestinaux

**Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Élévation de la tension artérielle
- Infection urinaire
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Troubles du rythme cardiaque comme accélération ou ralentissement des battements du cœur
- Saignements gastro-intestinaux – présence de sang dans les selles ou lors de vomissements
- Inflammation du pancréas – les signes incluent des douleurs importantes du haut de l'estomac, associées fréquemment à un mal au cœur (nausées) et des vomissements
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires – tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements

**Fréquence indéterminée** (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Vomissements violents qui peuvent conduire à une rupture du conduit reliant votre bouche à votre estomac (œsophage)
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration

anormalement foncée des urines ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue ou perte d'appétit)

- Agressivité, sensation d'impatience
- Battements du cœur irréguliers

### **Patients atteints de démences et de la maladie de Parkinson**

Ces patients développent des effets indésirables plus souvent. Ils développent également certains effets indésirables supplémentaires:

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 patient sur 10)

- Tremblements
- Évanouissement
- Chute accidentelle

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Anxiété
- Sensation d'impatience
- Ralentissement et accélération des battements du cœur
- Difficulté à s'endormir
- Hypersécrétion de salive et déshydratation
- Mouvements anormalement lents ou mouvements difficiles à contrôler
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires –tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements et faiblesse musculaire

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements

**Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec les dispositifs transdermiques de Nimvastid et peuvent se produire avec les gélules:**

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Fièvre
- Confusion sévère
- Incontinence urinaire (incapacité à retenir l'urine)

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Hyperactivité (haut niveau d'activité, impatience)

**Fréquence indéterminée** (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Réaction allergique au niveau du site d'application, par exemple vésicules ou inflammation cutanée

En cas de survenue de tels symptômes, contactez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'une assistance médicale.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Nimvastid**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La

date péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Nimvastid

- La substance active est l'hydrogénotartrate de rivastigmine. Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ou 6 mg de rivastigmine.
- Les autres composants de Nimvastid 1,5 mg gélules sont : la cellulose microcristalline, l'hypromellose, la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium pour le contenu de la gélule, et le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer jaune (E172) et la gélatine pour l'enveloppe de la gélule.
- Les autres composants de Nimvastid 3 mg, 4,5 mg and 6 mg gélules sont : la cellulose microcristalline, l'hypromellose, la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium pour le contenu de la gélule, et le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer jaune (E172), l'oxyde de fer rouge (E172) et la gélatine pour l'enveloppe de la gélule.

### Qu'est ce que Nimvastid et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Nimvastid 1,5 mg, qui contiennent une poudre blanche à blanc cassé, ont une tête jaune et un corps jaune.

Les gélules de Nimvastid 3 mg, qui contiennent une poudre blanche à blanc cassé, ont une tête orange et un corps orange.

Les gélules de Nimvastid 4,5 mg, qui contiennent une poudre blanche à blanc cassé, ont une tête rouge brun et un corps rouge brun.

Les gélules de Nimvastid 6 mg, qui contiennent une poudre blanche à blanc cassé, ont une tête rouge brun et un corps orange.

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC-Alu): des boîtes de 14 (seulement pour le 1,5 mg), 28, 30, 56, 60 ou 112 gélules sont disponibles.

Flacon en polyéthylène haute densité: des boîtes de 200 ou 250 gélules sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 361 (1) 355 8490

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Malta**

E.J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## Notice: Information du patient

**Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible**  
**Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible**  
**Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible**  
**Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible**  
rivastigmine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Nimvastid et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nimvastid
3. Comment prendre Nimvastid
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nimvastid
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Nimvastid et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Nimvastid est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence liée à la maladie de Parkinson, la disparition de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau entraîne des taux faibles du neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en bloquant les enzymes responsables de la destruction de l'acétylcholine: l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. En bloquant ces enzymes, Nimvastid permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau, contribuant ainsi à diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer et ceux de la démence liée à la maladie de Parkinson.

Nimvastid est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, une maladie du cerveau qui affecte progressivement la mémoire, la capacité intellectuelle et le comportement. Les gélules et les comprimés orodispersibles peuvent également être utilisés pour le traitement de la démence chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nimvastid

#### Ne prenez jamais Nimvastid

- si vous êtes allergique à la rivastigmine (substance active active de Nimvastid) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une réaction cutanée qui se propage au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a une réaction locale plus intense (telle que des ampoules, une aggravation de l'inflammation de la peau, un gonflement) et si cela ne s'améliore pas dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique.

Si cela s'applique à vous, parlez-en à votre médecin et ne prenez pas Nimvastid.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Nimvastid :

- si vous avez, ou avez eu une maladie du cœur telle que des battements du cœur irréguliers ou lents, une prolongation de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, ou si vous avez des taux sanguins de potassium ou magnésium faibles.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère actif de l'estomac.
- si vous avez, ou avez eu, des difficultés à uriner.
- si vous avez, ou avez eu, des crises convulsives.
- si vous avez, ou avez eu, de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance rénale.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique.
- si vous souffrez de tremblements.
- si vous avez un poids corporel bas.
- si vous avez des manifestations gastro-intestinales telles que nausées (mal au cœur), vomissements, et diarrhées. Vous pourriez vous déshydrater (perte importante de liquide) si les vomissements ou les diarrhées sont prolongés.

Si un de ces effets s'applique à vous, votre médecin pourra avoir besoin de vous surveiller davantage lors de votre traitement par ce médicament.

Si vous n'avez pas pris Nimvastid pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Nimvastid dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

### **Autres médicaments et Nimvastid**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Nimvastid ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets similaires. Nimvastid pourrait interférer avec les médicaments anticholinergiques (médicaments utilisés pour soulager les crampes d'estomac ou spasmes, pour traiter la maladie de Parkinson ou pour prévenir le mal des transports).

Nimvastid ne doit pas être utilisé en même temps que la métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et vomissements). Prendre ces deux médicaments ensemble pourrait entraîner des problèmes tels que raideur des membres et tremblements des mains.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de votre traitement par Nimvastid, parlez-en à votre médecin avant toute anesthésie car Nimvastid peut augmenter les effets de certains relaxants musculaires durant l'anesthésie.

Prudence lorsque Nimvastid est pris en association avec des bêtabloquants (médicaments tels que l'aténolol utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine, ainsi que d'autres maladies du cœur). Prendre ces deux médicaments ensemble pourrait entraîner des problèmes tels qu'un ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) pouvant amener à un évanouissement ou une perte de conscience.

Prudence lorsque Nimvastid est pris en association avec d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur votre rythme cardiaque ou sur le système électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse,

demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, les bénéfices de l'utilisation de Nimvastid doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour votre enfant à naître. Nimvastid ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Nimvastid.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre médecin vous dira si votre maladie vous autorise à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en toute sécurité. Nimvastid est susceptible de provoquer des sensations de vertiges et une somnolence, principalement au début du traitement ou lorsque l'on augmente la dose. Si vous vous sentez pris de sensations de vertiges ou d'endormissements, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou ne faites pas de tâches qui nécessitent votre attention.

### **Nimvastid contient du sorbitol (E420)**

*Nimvastid 1,5 mg comprimé orodispersible* : Ce médicament contient 0,00525 mg de sorbitol par comprimé orodispersible de 1,5 mg.

*Nimvastid 3 mg comprimé orodispersible* : Ce médicament contient 0,0105 mg de sorbitol par comprimé orodispersible de 3 mg.

*Nimvastid 4,5 mg comprimé orodispersible* : Ce médicament contient 0,01575 mg de sorbitol par comprimé orodispersible de 4,5 mg.

*Nimvastid 6 mg comprimé orodispersible* : Ce médicament contient 0,021 mg de sorbitol par comprimé orodispersible de 6 mg.

## **3. Comment prendre Nimvastid**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

### **Comment débiter le traitement**

Votre médecin vous dira quelle dose de Nimvastid vous devez prendre.

- Le traitement débute habituellement à de faibles doses.
- Votre médecin augmentera progressivement les doses en fonction de votre réponse au traitement.
- La dose la plus élevée qui devrait être prise est de 6,0 mg deux fois par jour.

Votre médecin évaluera régulièrement si le médicament est efficace pour vous. Il surveillera également votre poids durant la période où vous prendrez ce traitement.

Si vous n'avez pas pris Nimvastid pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

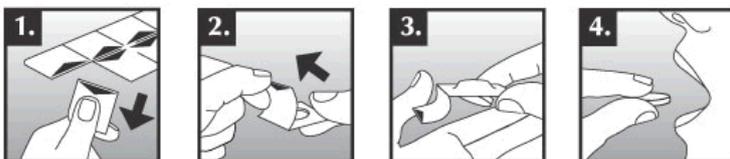
### **Prendre votre traitement**

- Avertissez votre entourage que vous prenez Nimvastid.
- Si vous voulez que le traitement soit efficace, prenez Nimvastid tous les jours.
- Il est recommandé de prendre Nimvastid deux fois par jour avec les aliments (le matin et le soir). Votre bouche doit être vide avant de prendre le comprimé.

Les comprimés orodispersibles de Nimvastid sont fragiles. Ils ne doivent pas être poussés à travers de la feuille aluminium de la plaquette thermoformée car cela pourrait les casser. Ne pas manipuler les comprimés avec les mains mouillées car les comprimés peuvent se casser. Retirez un comprimé de l'emballage comme suit :

1. Tenir la plaquette par un bord et séparer une cellule du reste de la plaquette en la détachant

- délicatement suivant la ligne de prédécoupage,
2. Tirez le bord de la feuille de papier d'aluminium et l'enlever complètement,
  3. Faire tomber le comprimé dans la main,
  4. Mettre le comprimé sur la langue dès qu'il est sorti de son conditionnement.



En quelques secondes, le comprimé commence à se désintégrer dans la bouche et peut alors être avaler avec ou sans eau. La bouche doit être vide avant de mettre un comprimé sur la langue.

#### **Si vous avez pris plus de Nimvastid que vous n'auriez dû**

Si vous vous rendez compte que vous avez, par erreur, pris plus de Nimvastid qu'il ne vous en a été prescrit, prévenez votre médecin. Vous pouvez nécessiter une surveillance médicale. Certaines personnes à qui cela est arrivé ont eu mal au cœur (nausées), ont présenté des vomissements, des diarrhées, une augmentation de la tension artérielle et des hallucinations. Ralentissement du rythme cardiaque et syncope peuvent également survenir.

#### **Si vous oubliez de prendre Nimvastid**

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose de Nimvastid, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il se peut que vous ayez des effets indésirables, plus souvent en début de traitement ou quand la dose est augmentée. Le plus souvent, ces effets indésirables vont disparaître progressivement au fur et à mesure que votre organisme s'habitue au médicament.

##### **Très fréquent** (peut affecter plus de 1 patient sur 10)

- Sensation de vertiges
- Perte d'appétit
- Troubles de l'estomac comme mal au cœur (nausées) ou vomissements, diarrhées

##### **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Anxiété
- Sueurs
- Maux de tête
- Brûlures d'estomac
- Perte de poids
- Douleurs d'estomac
- Sensation d'agitation
- Sensation de fatigue ou d'affaiblissement
- Sensation de malaise général / se sentir malade
- Tremblements ou sensation de confusion
- Appétit diminué

- Cauchemars

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Dépression
- Difficulté à s'endormir
- Évanouissement ou chute accidentelle
- Altération de la fonction du foie

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- Douleurs dans la poitrine
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives
- Ulcères gastro-intestinaux

**Très rare** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Élévation de la tension artérielle
- Infection urinaire
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Troubles du rythme cardiaque comme accélération ou ralentissement des battements du cœur
- Saignements gastro-intestinaux – présence de sang dans les selles ou lors de vomissements
- Inflammation du pancréas – les signes incluent des douleurs importantes du haut de l'estomac, associées fréquemment à un mal au cœur (nausées) et des vomissements
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires –tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements

**Fréquence indéterminée** (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Vomissements violents qui peuvent conduire à une rupture du conduit reliant votre bouche à votre estomac (œsophage)
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue ou perte d'appétit)
- Aggressivité, sensation d'impatience
- Battements du cœur irréguliers

**Patients atteints de démences et de la maladie de Parkinson**

Ces patients développent des effets indésirables plus souvent. Ils développent également certains effets indésirables supplémentaires:

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 patient sur 10)

- Tremblements
- Évanouissement
- Chute accidentelle

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Anxiété
- Sensation d'impatience
- Ralentissement et accélération des battements du cœur
- Difficulté à s'endormir
- Hypersécrétion de salive et déshydratation
- Mouvements anormalement lents ou mouvements difficiles à contrôler
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires –tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements et faiblesse musculaire

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements

**Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec les dispositifs transdermiques de Nimvastid et peuvent se produire avec les comprimés orodispersibles:**

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Fièvre
- Confusion sévère
- Incontinence urinaire (incapacité à retenir l'urine)

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Hyperactivité (haut niveau d'activité, impatience)

**Fréquence indéterminée** (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Réaction allergique au niveau du site d'application, par exemple vésicules ou inflammation cutanée

En cas de survenue de tels symptômes, contactez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'une assistance médicale.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Nimvastid**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Nimvastid**

- La substance active est l'hydrogénotartrate de rivastigmine. Chaque comprimé orodispersible contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ou 6 mg de rivastigmine.
- Les autres composants sont : le mannitol, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, l'arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, maltodextrine (maïs)), l'arôme menthe poivrée (maltodextrine, gomme arabique, sorbitol (E420), huile de menthe, L-menthol), la crospovidone, le silicate de calcium, le stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 « Nimvastid contient du sorbitol (E420) ».

**Qu'est ce que Nimvastid et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés orodispersibles sont ronds et blancs.

14x1 (seulement pour le 1,5 mg), 28x1, 30x1, 56x1, 60x1 ou 112x1 comprimés en plaquette thermoformée pour délivrance à l'unité (OPA/Alu/PVC - PET/Alu) sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Malta**

E.J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΙΕΤηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Tel: + 39 02 3300 8841

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.