

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

Testa della capsula bianca con stampato "R" e corpo della capsula bianco con stampato "1,5".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.  
Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

#### Dose iniziale:

1,5 mg due volte al giorno.

#### Titolazione del dosaggio:

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

#### Dose di mantenimento:

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

#### Reintroduzione della terapia:

Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

#### Insufficienza renale e epatica:

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso nei bambini:

L'uso di rivastigmina non è raccomandato nei bambini.

### **4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8.). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere

associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. E' consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari:

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Rivastigmina Teva può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per rivastigmina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionico in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica ed alla frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                   |                    |
| Molto raro                                         | Infezioni urinarie |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                    |
| Molto comune                                       | Anoressia          |
| Non nota                                           | Disidratazione     |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                    |
| Comune                                             | Agitazione         |
| Comune                                             | Confusione         |

|                                                                                 |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comune                                                                          | Ansia                                                                                                     |
| Non comune                                                                      | Insonnia                                                                                                  |
| Non comune                                                                      | Depressione                                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Allucinazioni                                                                                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività, irrequietezza                                                                               |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Capogiri                                                                                                  |
| Comune                                                                          | Cefalea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                                                                                |
| Comune                                                                          | Tremori                                                                                                   |
| Non comune                                                                      | Sincope                                                                                                   |
| Raro                                                                            | Crisi convulsive                                                                                          |
| Molto raro                                                                      | Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson)                            |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                                                                                           |
| Raro                                                                            | Angina pectoris                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)        |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                                                                                |
| <b>Patologie vascolari</b>                                                      |                                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Ipertensione                                                                                              |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Diarrea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia                                                                             |
| Raro                                                                            | Ulcera gastrica e duodenale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Emorragia gastrointestinale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Pancreatite                                                                                               |
| Non nota                                                                        | Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4) |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                                                                                           |
| Non comune                                                                      | Alterazione dei test di funzionalità epatica                                                              |
| Non nota                                                                        | Epatite                                                                                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                                                                                |
| Raro                                                                            | Rash cutaneo                                                                                              |
| Non nota                                                                        | Prurito                                                                                                   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                                                                                         |
| Comune                                                                          | Malessere                                                                                                 |
| Non comune                                                                      | Cadute                                                                                                    |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                        |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Perdita di peso                                                                                           |

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina.

**Tabella 2**

|                                                                                 |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |                                           |
| Comune                                                                          | Anoressia                                 |
| Comune                                                                          | Disidratazione                            |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                                    |                                           |
| Comune                                                                          | Insonnia                                  |
| Comune                                                                          | Ansia                                     |
| Comune                                                                          | Irrequietezza                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività                              |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                           |
| Molto comune                                                                    | Tremori                                   |
| Comune                                                                          | Capogiri                                  |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                |
| Comune                                                                          | Cefalea                                   |
| Comune                                                                          | Peggioramento della malattia di Parkinson |
| Comune                                                                          | Bradicinesia                              |
| Comune                                                                          | Discinesia                                |
| Non comune                                                                      | Distonia                                  |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                           |
| Comune                                                                          | Bradicardia                               |
| Non comune                                                                      | Fibrillazione atriale                     |
| Non comune                                                                      | Blocco atrioventricolare                  |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                    |
| Comune                                                                          | Diarrea                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia             |
| Comune                                                                          | Ipersecrezione salivare                   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                           |
| Non nota                                                                        | Epatite                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                |
| <b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                           |
| Comune                                                                          | Rigidità muscolare                        |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                         |

|        |                  |
|--------|------------------|
| Comune | Andatura anomala |
|--------|------------------|

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, con eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

**Tabella 3**

| <b>Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson</b> | <b>Rivastigmina<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Totale pazienti studiati                                                                                                                                               | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti                                                                                                                        | 99 (27,3)                     | 28 (15,6)                |
| Tremore                                                                                                                                                                | 37 (10,2)                     | 7 (3,9)                  |
| Cadute                                                                                                                                                                 | 21 (5,8)                      | 11 (6,1)                 |
| Malattia di Parkinson (peggioramento)                                                                                                                                  | 12 (3,3)                      | 2 (1,1)                  |
| Ipersecrezione salivare                                                                                                                                                | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Discinesia                                                                                                                                                             | 5 (1,4)                       | 1 (0,6)                  |
| Parkinsonismo                                                                                                                                                          | 8 (2,2)                       | 1 (0,6)                  |
| Ipocinesia                                                                                                                                                             | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi del movimento                                                                                                                                                 | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Bradichinesia                                                                                                                                                          | 9 (2,5)                       | 3 (1,7)                  |
| Distonia                                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 1 (0,6)                  |
| Andatura anormale                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Rigidità muscolare                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi dell'equilibrio                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Rigidità muscolo-scheletrica                                                                                                                                           | 3 (0,8)                       | 0                        |
| Irrigidimento                                                                                                                                                          | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disfunzioni motorie                                                                                                                                                    | 1 (0,3)                       | 0                        |

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

##### Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.



Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE

#### Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6–12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

**Tabella 4**

|  | Pazienti con risposta clinicamente significativa (%) |
|--|------------------------------------------------------|
|--|------------------------------------------------------|

|                                                                                                 | Intent to Treat                  |                  | Ultima osservazione effettuata   |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| Misurazione della risposta                                                                      | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=473 | Placebo<br>N=472 | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=379 | Placebo<br>N=444 |
| ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti                                                       | 21***                            | 12               | 25***                            | 12               |
| CIBIC-Plus:miglioramento                                                                        | 29***                            | 18               | 32***                            | 19               |
| PDS: miglioramento di almeno il 10%                                                             | 26***                            | 17               | 30***                            | 18               |
| Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS | 10*                              | 6                | 12**                             | 6                |

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

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog, una scala di valutazione della capacità cognitiva, e la valutazione generale ADCS-CGIC (una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

**Tabella 5**

| Demenza associata con la malattia di Parkinson | ADAS-Cog Rivastigmina | ADAS-Cog Placebo | ADAS-CGIC Rivastigmina | ADAS-CGIC Placebo |
|------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|-------------------|
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                   | (n=329)               | (n=161)          | (n=329)                | (n=165)           |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 23,8 $\pm$ 10,2       | 24,3 $\pm$ 10,5  | n/a                    | n/a               |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | 2,1 $\pm$ 8,2         | 0,7 $\pm$ 7,5    | 3,8 $\pm$ 1,4          | 4,3 $\pm$ 1,5     |
| Differenza a terapia accomodata                | 2,88 <sup>1</sup>     |                  | n/a                    |                   |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>   |                  | 0,007 <sup>2</sup>     |                   |
| <b>ITT + popolazione LOCF</b>                  | (n=287)               | (n=154)          | (n=289)                | (n=158)           |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 24,0 $\pm$ 10,3       | 24,5 $\pm$ 10,6  | n/a                    | n/a               |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | 2,5 $\pm$ 8,4         | -0,8 $\pm$ 7,5   | 3,7 $\pm$ 1,4          | 4,3 $\pm$ 1,5     |
| Differenza a terapia accomodata                | 3,54 <sup>1</sup>     |                  | n/a                    |                   |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>   |                  | <0,001 <sup>2</sup>    |                   |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

<sup>2</sup>Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**

| <b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                               | <b>ADAS-Cog Placebo</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                            | <b>ADAS-Cog Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                       | <b>Pazienti con allucinazioni visive</b>                   |                         | <b>Pazienti senza allucinazioni visive</b>              |                         |
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                          | (n=107)                                                    | (n=60)                  | (n=220)                                                 | (n=101)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 25,4 $\pm$ 9,9                                             | 27,4 $\pm$ 10,4         | 23,1 $\pm$ 10,4                                         | 22,5 $\pm$ 10,1         |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>                            | -2,1 $\pm$ 8,3          | <b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>                         | 0,1 $\pm$ 6,9           |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,27 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,09 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,015 <sup>1</sup>                                      |                         |
|                                                       | <b>Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)</b> |                         | <b>Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)</b> |                         |
| <b>ITT - popolazione RDO</b>                          | (n=87)                                                     | (n=44)                  | (n=237)                                                 | (n=115)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 32,6 $\pm$ 10,4                                            | 33,7 $\pm$ 10,3         | 20,6 $\pm$ 7,9                                          | 20,7 $\pm$ 7,9          |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>                            | -1,8 $\pm$ 7,2          | <b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>                         | -0,2 $\pm$ 7,5          |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,73 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,14 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,010 <sup>1</sup>                                      |                         |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36%  $\pm$  13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90 minuti, riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

### Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

### Metabolismo

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

### Escrezione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di <sup>14</sup>C- rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

### Soggetti anziani

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

### Soggetti con compromissione della funzionalità epatica

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

### Soggetti con insufficienza renale

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo* ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Guscio della capsula

Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Inchiostro di stampa – Nero S-1-17822/S-1-17823:  
gommalacca-45%  
Ferro ossido nero  
Ammonio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Contenitore HDPE con tappo di polipropilene e sigillo ad induzione: 250 capsule
- 28, 56 o 112 capsule in blister trasparente “push through” in PVC/Alluminio
- 50 x 1 capsule in blister “push through” in PVC/Alu, perforato per unità posologica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/001  
EU/1/09/513/002  
EU/1/09/513/003  
EU/1/09/513/004  
EU/1/09/513/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17/04/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

Testa della capsula color carne con stampato "R" e corpo della capsula color carne con stampato "3".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

#### Dose iniziale:

1,5 mg due volte al giorno.

#### Titolazione del dosaggio:

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

#### Dose di mantenimento:

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

#### Reintroduzione della terapia:

Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

#### Insufficienza renale e epatica:

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso nei bambini:

L'uso di rivastigmina non è raccomandato nei bambini.

### **4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. E' consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari:

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Rivastigmina Teva può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorellassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e



digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per rivastigmina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionico in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina Teva non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica ed alla frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                   |                    |
| Molto raro                                         | Infezioni urinarie |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                    |
| Molto comune                                       | Anoressia          |
| Non nota                                           | Disidratazione     |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                    |
| Comune                                             | Agitazione         |
| Comune                                             | Confusione         |
| Comune                                             | Ansia              |

|                                                                                 |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Non comune                                                                      | Insonnia                                                                                                  |
| Non comune                                                                      | Depressione                                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Allucinazioni                                                                                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività, irrequietezza                                                                               |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Capogiri                                                                                                  |
| Comune                                                                          | Cefalea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                                                                                |
| Comune                                                                          | Tremori                                                                                                   |
| Non comune                                                                      | Sincope                                                                                                   |
| Raro                                                                            | Crisi convulsive                                                                                          |
| Molto raro                                                                      | Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson)                            |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                                                                                           |
| Raro                                                                            | Angina pectoris                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)        |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                                                                                |
| <b>Patologie vascolari</b>                                                      |                                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Ipertensione                                                                                              |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Diarrea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia                                                                             |
| Raro                                                                            | Ulcera gastrica e duodenale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Emorragia gastrointestinale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Pancreatite                                                                                               |
| Non nota                                                                        | Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4) |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                                                                                           |
| Non comune                                                                      | Alterazione dei test di funzionalità epatica                                                              |
| Non nota                                                                        | Epatite                                                                                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                                                                                |
| Raro                                                                            | Rash cutaneo                                                                                              |
| Non nota                                                                        | Prurito                                                                                                   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                                                                                         |
| Comune                                                                          | Malessere                                                                                                 |
| Non comune                                                                      | Cadute                                                                                                    |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                        |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Perdita di peso                                                                                           |

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con demenza associata alla malattia di

Parkinson trattati con rivastigmina.

**Tabella 2**

|                                                                                 |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |                                           |
| Comune                                                                          | Anoressia                                 |
| Comune                                                                          | Disidratazione                            |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                                    |                                           |
| Comune                                                                          | Insonnia                                  |
| Comune                                                                          | Ansia                                     |
| Comune                                                                          | Irrequietezza                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività                              |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                           |
| Molto comune                                                                    | Tremori                                   |
| Comune                                                                          | Capogiri                                  |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                |
| Comune                                                                          | Cefalea                                   |
| Comune                                                                          | Peggioramento della malattia di Parkinson |
| Comune                                                                          | Bradicinesia                              |
| Comune                                                                          | Discinesia                                |
| Non comune                                                                      | Distonia                                  |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                           |
| Comune                                                                          | Bradicardia                               |
| Non comune                                                                      | Fibrillazione atriale                     |
| Non comune                                                                      | Blocco atrioventricolare                  |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                    |
| Comune                                                                          | Diarrea                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia             |
| Comune                                                                          | Ipersecrezione salivare                   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                           |
| Non nota                                                                        | Epatite                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                |
| <b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                           |
| Comune                                                                          | Rigidità muscolare                        |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                         |
| Comune                                                                          | Andatura anomala                          |

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, con eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

**Tabella 3**

| <b>Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson</b> | <b>Rivastigmina<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Totale pazienti studiati                                                                                                                                               | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti                                                                                                                        | 99 (27,3)                     | 28 (15,6)                |
| Tremore                                                                                                                                                                | 37 (10,2)                     | 7 (3,9)                  |
| Cadute                                                                                                                                                                 | 21 (5,8)                      | 11 (6,1)                 |
| Malattia di Parkinson (peggioramento)                                                                                                                                  | 12 (3,3)                      | 2 (1,1)                  |
| Ipersecrezione salivare                                                                                                                                                | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Discinesia                                                                                                                                                             | 5 (1,4)                       | 1 (0,6)                  |
| Parkinsonismo                                                                                                                                                          | 8 (2,2)                       | 1 (0,6)                  |
| Ipocinesia                                                                                                                                                             | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi del movimento                                                                                                                                                 | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Bradicinesia                                                                                                                                                           | 9 (2,5)                       | 3 (1,7)                  |
| Distonia                                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 1 (0,6)                  |
| Andatura anormale                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Rigidità muscolare                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi dell'equilibrio                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Rigidità muscolo-scheletrica                                                                                                                                           | 3 (0,8)                       | 0                        |
| Irrigidimento                                                                                                                                                          | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disfunzioni motorie                                                                                                                                                    | 1 (0,3)                       | 0                        |

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

##### Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici

conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

#### Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6–12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

**Tabella 4**

|  | <b>Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)</b> |                                       |
|--|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>Intent to Treat</b>                                      | <b>Ultima osservazione effettuata</b> |
|  |                                                             |                                       |

| Misurazione della risposta                                                                      | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=473 | Placebo<br>N=472 | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=379 | Placebo<br>N=444 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti                                                       | 21***                            | 12               | 25***                            | 12               |
| CIBIC-Plus:miglioramento                                                                        | 29***                            | 18               | 32***                            | 19               |
| PDS: miglioramento di almeno il 10%                                                             | 26***                            | 17               | 30***                            | 18               |
| Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS | 10*                              | 6                | 12**                             | 6                |

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

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog, una scala di valutazione della capacità cognitiva, e la valutazione generale ADCS-CGIC (una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

**Tabella 5**

| Demenza associata con la malattia di Parkinson | ADAS-Cog<br>Rivastigmina        | ADAS-Cog<br>Placebo | ADAS-CGIC<br>Rivastigmina       | ADAS-CGIC<br>Placebo |
|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                   | (n=329)                         | (n=161)             | (n=329)                         | (n=165)              |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 23,8 $\pm$ 10,2                 | 24,3 $\pm$ 10,5     | n/a                             | n/a                  |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | <b>2,1 <math>\pm</math> 8,2</b> | 0,7 $\pm$ 7,5       | <b>3,8 <math>\pm</math> 1,4</b> | 4,3 $\pm$ 1,5        |
| Differenza a terapia accomodata                | 2,881                           |                     | n/a                             |                      |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>             |                     | 0,007 <sup>2</sup>              |                      |
| <b>ITT + popolazione LOCF</b>                  | (n=287)                         | (n=154)             | (n=289)                         | (n=158)              |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 24,0 $\pm$ 10,3                 | 24,5 $\pm$ 10,6     | n/a                             | n/a                  |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | <b>2,5 <math>\pm</math> 8,4</b> | -0,8 $\pm$ 7,5      | <b>3,7 <math>\pm</math> 1,4</b> | 4,3 $\pm$ 1,5        |
| Differenza a terapia accomodata                | 3,54 <sup>1</sup>               |                     | n/a                             |                      |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>             |                     | <0,001 <sup>2</sup>             |                      |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

<sup>2</sup>Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**

| <b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                               | <b>ADAS-Cog Placebo</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                            | <b>ADAS-Cog Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                       | <b>Pazienti con allucinazioni visive</b>                   |                         | <b>Pazienti senza allucinazioni visive</b>              |                         |
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                          | (n=107)                                                    | (n=60)                  | (n=220)                                                 | (n=101)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 25,4 $\pm$ 9,9                                             | 27,4 $\pm$ 10,4         | 23,1 $\pm$ 10,4                                         | 22,5 $\pm$ 10,1         |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>                            | -2,1 $\pm$ 8,3          | <b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>                         | 0,1 $\pm$ 6,9           |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,27 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,09 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,015 <sup>1</sup>                                      |                         |
|                                                       | <b>Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)</b> |                         | <b>Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)</b> |                         |
| <b>ITT - popolazione RDO</b>                          | (n=87)                                                     | (n=44)                  | (n=237)                                                 | (n=115)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 32,6 $\pm$ 10,4                                            | 33,7 $\pm$ 10,3         | 20,6 $\pm$ 7,9                                          | 20,7 $\pm$ 7,9          |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>                            | -1,8 $\pm$ 7,2          | <b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>                         | -0,2 $\pm$ 7,5          |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,73 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,14 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,010 <sup>1</sup>                                      |                         |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36%  $\pm$  13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90 minuti, riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

### Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

### Metabolismo

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

### Escrezione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di <sup>14</sup>C- rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

### Soggetti anziani

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

#### Soggetti con compromissione della funzionalità epatica

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

#### Soggetti con insufficienza renale

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo* ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina

Ipromellosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Guscio della capsula

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Inchiostro di stampa – Nero S-1-17822/S-1-17823:

gommalacca-45%

Ferro ossido nero

Ammonio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente



### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Contenitore HDPE con tappo di polipropilene e sigillo ad induzione: 250 capsule
- 28, 56 o 112 capsule in blister trasparente “push through” in PVC/Alluminio
- 50 x 1 blister “push through” in PVC/alu, perforato per unità posologica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.7 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/006  
EU/1/09/513/007  
EU/1/09/513/008  
EU/1/09/513/009  
EU/1/09/513/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17/04/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali <http://www.eme.europa.eu/>

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

Testa della capsula arancione con stampato "R" e corpo della capsula arancione con stampato "4,5".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.  
Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

#### Dose iniziale:

1,5 mg due volte al giorno.

#### Titolazione del dosaggio:

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

#### Dose di mantenimento:

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

#### Reintroduzione della terapia:

Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

#### Insufficienza renale e epatica:

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poichè i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso nei bambini:

L'uso di rivastigmina non è raccomandato nei bambini.

### **4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. E' consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari:

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Rivastigmina Teva può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorellassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e

digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per rivastigmina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionico in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina Teva non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Le reazioni avverse nella Tabella 1, sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica ed alla frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                   |                    |
| Molto raro                                         | Infezioni urinarie |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                    |
| Molto comune                                       | Anoressia          |
| Non nota                                           | Disidratazione     |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                    |
| Comune                                             | Agitazione         |
| Comune                                             | Confusione         |
| Comune                                             | Ansia              |

|                                                                                 |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Non comune                                                                      | Insonnia                                                                                                  |
| Non comune                                                                      | Depressione                                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Allucinazioni                                                                                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività, irrequietezza                                                                               |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Capogiri                                                                                                  |
| Comune                                                                          | Cefalea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                                                                                |
| Comune                                                                          | Tremori                                                                                                   |
| Non comune                                                                      | Sincope                                                                                                   |
| Raro                                                                            | Crisi convulsive                                                                                          |
| Molto raro                                                                      | Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson)                            |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                                                                                           |
| Raro                                                                            | Angina pectoris                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)        |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                                                                                |
| <b>Patologie vascolari</b>                                                      |                                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Ipertensione                                                                                              |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Diarrea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia                                                                             |
| Raro                                                                            | Ulcera gastrica e duodenale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Emorragia gastrointestinale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Pancreatite                                                                                               |
| Non nota                                                                        | Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4) |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                                                                                           |
| Non comune                                                                      | Alterazione dei test di funzionalità epatica                                                              |
| Non nota                                                                        | Epatite                                                                                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                                                                                |
| Raro                                                                            | Rash cutaneo                                                                                              |
| Non nota                                                                        | Prurito                                                                                                   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                                                                                         |
| Comune                                                                          | Malessere                                                                                                 |
| Non comune                                                                      | Cadute                                                                                                    |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                        |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Perdita di peso                                                                                           |

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con demenza associata alla malattia di

Parkinson trattati con rivastigmina.

**Tabella 2**

|                                                                                 |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |                                           |
| Comune                                                                          | Anoressia                                 |
| Comune                                                                          | Disidratazione                            |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                                    |                                           |
| Comune                                                                          | Insonnia                                  |
| Comune                                                                          | Ansia                                     |
| Comune                                                                          | Irrequietezza                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività                              |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                           |
| Molto comune                                                                    | Tremori                                   |
| Comune                                                                          | Capogiri                                  |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                |
| Comune                                                                          | Cefalea                                   |
| Comune                                                                          | Peggioramento della malattia di Parkinson |
| Comune                                                                          | Bradicinesia                              |
| Comune                                                                          | Discinesia                                |
| Non comune                                                                      | Distonia                                  |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                           |
| Comune                                                                          | Bradicardia                               |
| Non comune                                                                      | Fibrillazione atriale                     |
| Non comune                                                                      | Blocco atrioventricolare                  |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                    |
| Comune                                                                          | Diarrea                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia             |
| Comune                                                                          | Ipersecrezione salivare                   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                           |
| Non nota                                                                        | Epatite                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                |
| <b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                           |
| Comune                                                                          | Rigidità muscolare                        |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                         |
| Comune                                                                          | Andatura anomala                          |

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, con eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

**Tabella 3**

| <b>Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson</b> | <b>Rivastigmina<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Totale pazienti studiati                                                                                                                                               | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti                                                                                                                        | 99 (27,3)                     | 28 (15,6)                |
| Tremore                                                                                                                                                                | 37 (10,2)                     | 7 (3,9)                  |
| Cadute                                                                                                                                                                 | 21 (5,8)                      | 11 (6,1)                 |
| Malattia di Parkinson (peggioramento)                                                                                                                                  | 12 (3,3)                      | 2 (1,1)                  |
| Ipersecrezione salivare                                                                                                                                                | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Discinesia                                                                                                                                                             | 5 (1,4)                       | 1 (0,6)                  |
| Parkinsonismo                                                                                                                                                          | 8 (2,2)                       | 1 (0,6)                  |
| Ipocinesia                                                                                                                                                             | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi del movimento                                                                                                                                                 | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Bradicinesia                                                                                                                                                           | 9 (2,5)                       | 3 (1,7)                  |
| Distonia                                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 1 (0,6)                  |
| Andatura anormale                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Rigidità muscolare                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi dell'equilibrio                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Rigidità muscolo-scheletrica                                                                                                                                           | 3 (0,8)                       | 0                        |
| Irrigidimento                                                                                                                                                          | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disfunzioni motorie                                                                                                                                                    | 1 (0,3)                       | 0                        |

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

##### Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici



conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

#### Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6–12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

**Tabella 4**

|  | <b>Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)</b> |                                       |
|--|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>Intent to Treat</b>                                      | <b>Ultima osservazione effettuata</b> |

| Misurazione della risposta                                                                      | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=473 | Placebo<br>N=472 | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=379 | Placebo<br>N=444 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti                                                       | 21***                            | 12               | 25***                            | 12               |
| CIBIC-Plus:miglioramento                                                                        | 29***                            | 18               | 32***                            | 19               |
| PDS: miglioramento di almeno il 10%                                                             | 26***                            | 17               | 30***                            | 18               |
| Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS | 10*                              | 6                | 12**                             | 6                |

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

#### Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog, una scala di valutazione della capacità cognitiva, e la valutazione generale ADCS-CGIC (una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

**Tabella 5**

| Demenza associata con la malattia di Parkinson | ADAS-Cog<br>Rivastigmina        | ADAS-Cog<br>Placebo | ADAS-CGIC<br>Rivastigmina       | ADAS-CGIC<br>Placebo |
|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                   | (n=329)                         | (n=161)             | (n=329)                         | (n=165)              |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 23,8 $\pm$ 10,2                 | 24,3 $\pm$ 10,5     | n/a                             | n/a                  |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | <b>2,1 <math>\pm</math> 8,2</b> | 0,7 $\pm$ 7,5       | <b>3,8 <math>\pm</math> 1,4</b> | 4,3 $\pm$ 1,5        |
| Differenza a terapia accomodata                | 2,881                           |                     | n/a                             |                      |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>             |                     | 0,007 <sup>2</sup>              |                      |
| <b>ITT + popolazione LOCF</b>                  | (n=287)                         | (n=154)             | (n=289)                         | (n=158)              |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 24,0 $\pm$ 10,3                 | 24,5 $\pm$ 10,6     | n/a                             | n/a                  |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | <b>2,5 <math>\pm</math> 8,4</b> | -0,8 $\pm$ 7,5      | <b>3,7 <math>\pm</math> 1,4</b> | 4,3 $\pm$ 1,5        |
| Differenza a terapia accomodata                | 3,54 <sup>1</sup>               |                     | n/a                             |                      |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>             |                     | <0,001 <sup>2</sup>             |                      |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

<sup>2</sup>Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**

| <b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                               | <b>ADAS-Cog Placebo</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                            | <b>ADAS-Cog Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                       | <b>Pazienti con allucinazioni visive</b>                   |                         | <b>Pazienti senza allucinazioni visive</b>              |                         |
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                          | (n=107)                                                    | (n=60)                  | (n=220)                                                 | (n=101)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 25,4 $\pm$ 9,9                                             | 27,4 $\pm$ 10,4         | 23,1 $\pm$ 10,4                                         | 22,5 $\pm$ 10,1         |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>                            | -2,1 $\pm$ 8,3          | <b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>                         | 0,1 $\pm$ 6,9           |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,27 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,09 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,015 <sup>1</sup>                                      |                         |
|                                                       | <b>Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)</b> |                         | <b>Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)</b> |                         |
| <b>ITT - popolazione RDO</b>                          | (n=87)                                                     | (n=44)                  | (n=237)                                                 | (n=115)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 32,6 $\pm$ 10,4                                            | 33,7 $\pm$ 10,3         | 20,6 $\pm$ 7,9                                          | 20,7 $\pm$ 7,9          |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>                            | -1,8 $\pm$ 7,2          | <b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>                         | -0,2 $\pm$ 7,5          |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,73 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,14 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,010 <sup>1</sup>                                      |                         |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36%  $\pm$  13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90 minuti, riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

### Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

### Metabolismo

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

### Escrezione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di <sup>14</sup>C- rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

### Soggetti anziani

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

#### Soggetti con compromissione della funzionalità epatica

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

#### Soggetti con insufficienza renale

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo* ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Guscio della capsula

Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Inchiostro di stampa – Nero S-1-17822/S-1-17823:  
gommalacca-45%  
Ferro ossido nero  
Ammonio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Contenitore HDPE con tappo di polipropilene e sigillo ad induzione: 250 capsule
- 28, 56 o 112 capsule in blister trasparente “push through” in PVC/Alluminio
- 50 x 1 capsule in blister “push through” in PVC/alu, perforato per unità posologica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.8 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/011  
EU/1/09/513/012  
EU/1/09/513/013  
EU/1/09/513/014  
EU/1/09/513/015

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17/04/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

Testa della capsula arancione con stampato "R" e corpo della capsula color carne stampato con "6".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

#### Dose iniziale:

1,5 mg due volte al giorno.

#### Titolazione del dosaggio:

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

#### Dose di mantenimento:

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

#### Reintroduzione della terapia:

Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

#### Insufficienza renale e epatica:

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata. Tuttavia, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale poichè i pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso nei bambini:

L'uso di rivastigmina non è raccomandato nei bambini.

### **4.3 Controindicazioni**

- L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:
- ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventi seri.

I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

Si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. E' consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono, in alcuni casi, portare alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari:

I pazienti con insufficienza renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. Rivastigmina Teva può comunque essere utilizzato in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e



digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per rivastigmina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionico in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina Teva non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica ed alla frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                   |                    |
| Molto raro                                         | Infezioni urinarie |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                    |
| Molto comune                                       | Anoressia          |
| Non nota                                           | Disidratazione     |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                    |
| Comune                                             | Agitazione         |
| Comune                                             | Confusione         |
| Comune                                             | Ansia              |

|                                                                                 |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Non comune                                                                      | Insonnia                                                                                                  |
| Non comune                                                                      | Depressione                                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Allucinazioni                                                                                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività, irrequietezza                                                                               |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Capogiri                                                                                                  |
| Comune                                                                          | Cefalea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                                                                                |
| Comune                                                                          | Tremori                                                                                                   |
| Non comune                                                                      | Sincope                                                                                                   |
| Raro                                                                            | Crisi convulsive                                                                                          |
| Molto raro                                                                      | Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson)                            |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                                                                                           |
| Raro                                                                            | Angina pectoris                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)        |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                                                                                |
| <b>Patologie vascolari</b>                                                      |                                                                                                           |
| Molto raro                                                                      | Ipertensione                                                                                              |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                                                                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                                                                                    |
| Molto comune                                                                    | Diarrea                                                                                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia                                                                             |
| Raro                                                                            | Ulcera gastrica e duodenale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Emorragia gastrointestinale                                                                               |
| Molto raro                                                                      | Pancreatite                                                                                               |
| Non nota                                                                        | Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4) |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                                                                                           |
| Non comune                                                                      | Alterazione dei test di funzionalità epatica                                                              |
| Non nota                                                                        | Epatite                                                                                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Iperidrosi                                                                                                |
| Raro                                                                            | Rash cutaneo                                                                                              |
| Non nota                                                                        | Prurito                                                                                                   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                                                                                         |
| Comune                                                                          | Malessere                                                                                                 |
| Non comune                                                                      | Cadute                                                                                                    |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                        |                                                                                                           |
| Comune                                                                          | Perdita di peso                                                                                           |

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con demenza associata alla malattia di

Parkinson trattati con rivastigmina.

**Tabella 2**

|                                                                                 |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |                                           |
| Comune                                                                          | Anoressia                                 |
| Comune                                                                          | Disidratazione                            |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                                    |                                           |
| Comune                                                                          | Insonnia                                  |
| Comune                                                                          | Ansia                                     |
| Comune                                                                          | Irrequietezza                             |
| Non nota                                                                        | Aggressività                              |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                            |                                           |
| Molto comune                                                                    | Tremori                                   |
| Comune                                                                          | Capogiri                                  |
| Comune                                                                          | Sonnolenza                                |
| Comune                                                                          | Cefalea                                   |
| Comune                                                                          | Peggioramento della malattia di Parkinson |
| Comune                                                                          | Bradicinesia                              |
| Comune                                                                          | Discinesia                                |
| Non comune                                                                      | Distonia                                  |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                           |
| Comune                                                                          | Bradicardia                               |
| Non comune                                                                      | Fibrillazione atriale                     |
| Non comune                                                                      | Blocco atrioventricolare                  |
| Non nota                                                                        | Sindrome del nodo del seno                |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                           |
| Molto comune                                                                    | Nausea                                    |
| Molto comune                                                                    | Vomito                                    |
| Comune                                                                          | Diarrea                                   |
| Comune                                                                          | Dolore addominale e dispepsia             |
| Comune                                                                          | Ipersecrezione salivare                   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                           |
| Non nota                                                                        | Epatite                                   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                           |
| Comune                                                                          | Aumento della sudorazione                 |
| <b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                           |
| Comune                                                                          | Rigidità muscolare                        |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                           |
| Comune                                                                          | Fatica ed astenia                         |
| Comune                                                                          | Andatura anomala                          |

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24 settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, con eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

**Tabella 3**

| <b>Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson</b> | <b>Rivastigmina<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Totale pazienti studiati                                                                                                                                               | 362 (100)                     | 179 (100)                |
| Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti                                                                                                                        | 99 (27,3)                     | 28 (15,6)                |
| Tremore                                                                                                                                                                | 37 (10,2)                     | 7 (3,9)                  |
| Cadute                                                                                                                                                                 | 21 (5,8)                      | 11 (6,1)                 |
| Malattia di Parkinson (peggioramento)                                                                                                                                  | 12 (3,3)                      | 2 (1,1)                  |
| Ipersecrezione salivare                                                                                                                                                | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Discinesia                                                                                                                                                             | 5 (1,4)                       | 1 (0,6)                  |
| Parkinsonismo                                                                                                                                                          | 8 (2,2)                       | 1 (0,6)                  |
| Ipocinesia                                                                                                                                                             | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi del movimento                                                                                                                                                 | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Bradicinesia                                                                                                                                                           | 9 (2,5)                       | 3 (1,7)                  |
| Distonia                                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 1 (0,6)                  |
| Andatura anormale                                                                                                                                                      | 5 (1,4)                       | 0                        |
| Rigidità muscolare                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disturbi dell'equilibrio                                                                                                                                               | 3 (0,8)                       | 2 (1,1)                  |
| Rigidità muscolo-scheletrica                                                                                                                                           | 3 (0,8)                       | 0                        |
| Irrigidimento                                                                                                                                                          | 1 (0,3)                       | 0                        |
| Disfunzioni motorie                                                                                                                                                    | 1 (0,3)                       | 0                        |

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

##### Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici

conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

#### Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 4, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10% della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6–12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

**Tabella 4**

|  | <b>Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)</b> |                                       |
|--|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>Intent to Treat</b>                                      | <b>Ultima osservazione effettuata</b> |

| Misurazione della risposta                                                                      | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=473 | Placebo<br>N=472 | Rivastigmina<br>6–12 mg<br>N=379 | Placebo<br>N=444 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti                                                       | 21***                            | 12               | 25***                            | 12               |
| CIBIC-Plus:miglioramento                                                                        | 29***                            | 18               | 32***                            | 19               |
| PDS: miglioramento di almeno il 10%                                                             | 26***                            | 17               | 30***                            | 18               |
| Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS | 10*                              | 6                | 12**                             | 6                |

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

#### Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

L'efficacia della rivastigmina nella demenza associata alla malattia di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti arruolati in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi, come riportato nella sottostante Tabella 5: la ADAS-Cog, una scala di valutazione della capacità cognitiva, e la valutazione generale ADCS-CGIC (una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico).

**Tabella 5**

| Demenza associata con la malattia di Parkinson | ADAS-Cog<br>Rivastigmina        | ADAS-Cog<br>Placebo | ADAS-CGIC<br>Rivastigmina       | ADAS-CGIC<br>Placebo |
|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                   | (n=329)                         | (n=161)             | (n=329)                         | (n=165)              |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 23,8 $\pm$ 10,2                 | 24,3 $\pm$ 10,5     | n/a                             | n/a                  |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | <b>2,1 <math>\pm</math> 8,2</b> | 0,7 $\pm$ 7,5       | <b>3,8 <math>\pm</math> 1,4</b> | 4,3 $\pm$ 1,5        |
| Differenza a terapia accomodata                | 2,881                           |                     | n/a                             |                      |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>             |                     | 0,007 <sup>2</sup>              |                      |
| <b>ITT + popolazione LOCF</b>                  | (n=287)                         | (n=154)             | (n=289)                         | (n=158)              |
| Media Basale $\pm$ DS                          | 24,0 $\pm$ 10,3                 | 24,5 $\pm$ 10,6     | n/a                             | n/a                  |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS  | <b>2,5 <math>\pm</math> 8,4</b> | -0,8 $\pm$ 7,5      | <b>3,7 <math>\pm</math> 1,4</b> | 4,3 $\pm$ 1,5        |
| Differenza a terapia accomodata                | 3,54 <sup>1</sup>               |                     | n/a                             |                      |
| P verso placebo                                | <0,001 <sup>1</sup>             |                     | <0,001 <sup>2</sup>             |                      |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

<sup>2</sup>Valori medi presentati per comodità, analisi per categorie eseguita con test di van Elteren.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento sia stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata alla malattia di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**

| <b>Demenza associata con la malattia di Parkinson</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                               | <b>ADAS-Cog Placebo</b> | <b>ADAS-Cog Rivastigmina</b>                            | <b>ADAS-Cog Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                       | <b>Pazienti con allucinazioni visive</b>                   |                         | <b>Pazienti senza allucinazioni visive</b>              |                         |
| <b>ITT + popolazione RDO</b>                          | (n=107)                                                    | (n=60)                  | (n=220)                                                 | (n=101)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 25,4 $\pm$ 9,9                                             | 27,4 $\pm$ 10,4         | 23,1 $\pm$ 10,4                                         | 22,5 $\pm$ 10,1         |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>                            | -2,1 $\pm$ 8,3          | <b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>                         | 0,1 $\pm$ 6,9           |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,27 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,09 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,015 <sup>1</sup>                                      |                         |
|                                                       | <b>Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)</b> |                         | <b>Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)</b> |                         |
| <b>ITT - popolazione RDO</b>                          | (n=87)                                                     | (n=44)                  | (n=237)                                                 | (n=115)                 |
| Media Basale $\pm$ DS                                 | 32,6 $\pm$ 10,4                                            | 33,7 $\pm$ 10,3         | 20,6 $\pm$ 7,9                                          | 20,7 $\pm$ 7,9          |
| Variazione media alla 24ma settimana $\pm$ DS         | <b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>                            | -1,8 $\pm$ 7,2          | <b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>                         | -0,2 $\pm$ 7,5          |
| Differenza a terapia accomodata                       | 4,73 <sup>1</sup>                                          |                         | 2,14 <sup>1</sup>                                       |                         |
| P verso placebo                                       | 0,002 <sup>1</sup>                                         |                         | 0,010 <sup>1</sup>                                      |                         |

<sup>1</sup>In base all'ANCOVA con il trattamento e il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra la rivastigmina ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36%  $\pm$  13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90 minuti, riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

### Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

### Metabolismo

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

### Escrezione

Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di <sup>14</sup>C- rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

### Soggetti anziani

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

#### Soggetti con compromissione della funzionalità epatica

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

#### Soggetti con insufficienza renale

I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo* ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Guscio della capsula

Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina  
Inchiostro di stampa – Nero S-1-17822/S-1-17823:  
gommalacca-45%  
Ferro ossido nero  
Ammonio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**



Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Contenitore HDPE con tappo di polipropilene e sigillo ad induzione: 250 capsule
- 28, 56 o 112 capsule in blister trasparente “push through” in PVC/Alluminio
- 50 x 1 capsule in blister “push through” in PVC/alu, perforato per unità posologica

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.9 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/016  
EU/1/09/513/017  
EU/1/09/513/018  
EU/1/09/513/019  
EU/1/09/513/020

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17/04/2009

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I)  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Ungheria

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
H-2100 Gödöllő,  
Táncsics Mihály út 82  
Ungheria

TEVA UK Ltd  
Brampton Road,  
Hampden Park,  
Eastbourne,  
East Sussex,  
BN22 9AG  
Regno Unito

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

TEVA Santé  
Rue Bellocier, 89100,  
Sens,  
Francia

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
747 70 Opava-Komarov  
Repubblica Ceca

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE  
AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

### *Sistema di Farmacovigilanza*

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

### *Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)*

La pianificazione della presentazione degli PSUR per la Rivastigmina Teva capsule rigide deve seguire la pianificazione del medicinale di riferimento.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

#### **A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**Astuccio – Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Blister:

28 capsule rigide

50 x 1 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

Flacone

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/001  
EU/1/09/513/002  
EU/1/09/513/003  
EU/1/09/513/004  
EU/1/09/513/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Non pertinente

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina Teva 1,5 mg



|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>Blister - Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|----------------------------------------|

Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

Scad.

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lotto:

|                              |
|------------------------------|
| <b>5. ALTRE INFORMAZIONI</b> |
|------------------------------|

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI**

**Contenitore per le capsule -Etichetta autoadesiva in carta - Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/09/513/001  
EU/1/09/513/002  
EU/1/09/513/003  
EU/1/09/513/004  
EU/1/09/513/005

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**Astuccio – Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Blister:

28 capsule rigide

50 x 1 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

Flacone

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/006  
EU/1/09/513/007  
EU/1/09/513/008  
EU/1/09/513/009  
EU/1/09/513/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina Teva 3 mg

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>Blister - Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide</b> |
|--------------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|----------------------------------------|

Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

Scad.

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lotto:

|                              |
|------------------------------|
| <b>5. ALTRE INFORMAZIONI</b> |
|------------------------------|

Non pertinente

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI**

**Contenitore per le capsule - Etichetta autoadesiva in carta - Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/09/513/006  
EU/1/09/513/007  
EU/1/09/513/008  
EU/1/09/513/009  
EU/1/09/513/010

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**Astuccio – Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Blister:

28 capsule rigide

50 x 1 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

Flacone

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/011  
EU/1/09/513/012  
EU/1/09/513/013  
EU/1/09/513/014  
EU/1/09/513/015

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina Teva 4,5 mg

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>Blister - Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|----------------------------------------|

Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

Scad.

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lotto:

|                              |
|------------------------------|
| <b>5. ALTRE INFORMAZIONI</b> |
|------------------------------|

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI**

**Contenitore delle capsule - Etichetta autoadesiva in carta - Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/09/513/011  
EU/1/09/513/012  
EU/1/09/513/013  
EU/1/09/513/014  
EU/1/09/513/015

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**Astuccio – Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Blister:

28 capsule rigide

50 x 1 capsule rigide

56 capsule rigide

112 capsule rigide

Flacone

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/513/016  
EU/1/09/513/017  
EU/1/09/513/018  
EU/1/09/513/019  
EU/1/09/513/020

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rivastigmina Teva 6 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****Blister - Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRE INFORMAZIONI**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI****Etichetta autoadesiva in carta - Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

250 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/09/513/016  
EU/1/09/513/017  
EU/1/09/513/018  
EU/1/09/513/019  
EU/1/09/513/020

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide**  
**Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide**  
**Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide**  
**Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide**

### Rivastigmina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Rivastigmina Teva e a che cosa serve
2. Prima di prendere Rivastigmina Teva
3. Come prendere Rivastigmina Teva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rivastigmina Teva
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È RIVASTIGMINA TEVA E A CHE COSA SERVE**

Il principio attivo di Rivastigmina Teva è la rivastigmina.

La rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori delle colinesterasi.

Rivastigmina Teva è utilizzato per il trattamento dei disturbi della memoria in pazienti con malattia di Alzheimer. E' anche utilizzato per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson.

#### **2. PRIMA DI PRENDERE RIVASTIGMINA TEVA**

##### **Non prenda Rivastigmina Teva**

- se è allergico (ipersensibile) alla rivastigmina (il principio attivo di Rivastigmina Teva) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Rivastigmina Teva elencati al paragrafo 6 di questo foglio.
- Se questo è il suo caso, informi il medico e non prenda Rivastigmina Teva.

##### **Faccia particolare attenzione con Rivastigmina Teva**

- se ha oppure ha già avuto irregolarità del battito cardiaco.
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco in fase attiva.
- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha già avuto convulsioni.
- se ha oppure ha già avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità renale.
- se ha oppure ha già avuto alterazioni della funzionalità del fegato.
- se soffre di tremori.
- se pesa poco.

- se manifesta disturbi gastrointestinali come sensazione di nausea, vomito e diarrea. Se il vomito e la diarrea sono persistenti potrebbe disidratarsi (perdita eccessiva di liquidi).

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha assunto Rivastigmina Teva per parecchi giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

Non è raccomandato l'uso di Rivastigmina Teva in bambini e adolescenti (età inferiore ai 18 anni).

### **Assunzione di Rivastigmina Teva con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Rivastigmina Teva non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali che hanno effetti simili. Rivastigmina Teva può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Rivastigmina Teva, informi il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè Rivastigmina Teva può far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se rimane incinta durante il trattamento. E' preferibile evitare l'uso di Rivastigmina Teva in gravidanza, a meno che non sia realmente necessario.

Non deve allattare durante il trattamento con Rivastigmina Teva.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Il medico le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Rivastigmina Teva può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Se le gira la testa o si sente assonnato, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

## **3. COME PRENDERE RIVASTIGMINA TEVA**

Prenda sempre Rivastigmina Teva seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Come iniziare il trattamento**

Il medico le dirà quale dose di Rivastigmina Teva prendere.

- Il trattamento inizia generalmente con una dose bassa.
- Il medico aumenterà lentamente la dose sulla base della sua risposta al trattamento.
- La dose più alta che può essere presa è 6,0 mg due volte al giorno.

Il medico controllerà regolarmente se il medicinale sta funzionando. Il medico terrà anche sotto controllo il suo peso mentre sta prendendo questo medicinale.

Se non ha preso Rivastigmina Teva per parecchi giorni, consulti il medico prima di riprendere il trattamento.

### **Assunzione del medicinale**

- Informi la persona che si sta prendendo cura di lei di essere in trattamento con Rivastigmina Teva.
- Per trarre vantaggio dal trattamento, prenda il medicinale tutti i giorni.
- Prenda Rivastigmina Teva due volte al giorno alla mattina e alla sera, con del cibo.
- Assuma le capsule intere con una bevanda.
- Non apra o rompa le capsule

### **Se prende più Rivastigmina Teva di quanto deve**

Se per errore prende più Rivastigmina Teva di quanto deve, informi il medico. Lei potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Rivastigmina Teva hanno manifestato sensazione di nausea, vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

### **Se dimentica di prendere Rivastigmina Teva**

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di Rivastigmina Teva, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Rivastigmina Teva può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si eleva la dose. Generalmente gli effetti indesiderati scompariranno lentamente man mano che il suo corpo si abitua al medicinale.

Le frequenze sono così definite:

Molto comune (si manifesta in più di 1 paziente su 10)

Comune (si manifesta in 1-10 pazienti su 100)

Non comune (si manifesta in 1-10 pazienti su 1.000)

Raro (si manifesta in 1-10 pazienti su 10.000)

Molto raro (si manifesta in meno di 1 paziente su 10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

### **Molto comune**

- Sensazione di capogiri
- Perdita di appetito
- Disturbi allo stomaco come sensazione di nausea, vomito, diarrea

### **Comune**

- Ansietà
- Sudorazione
- Mal di testa
- Bruciore di stomaco
- Perdita di peso
- Mal di stomaco
- Sensazione di agitazione
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Sensazione generale di malessere
- Tremori o sensazione di confusione

### **Non comune**

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Svenimenti o cadute accidentali
- Cambiamenti nel funzionamento del suo fegato

#### **Raro**

- Dolore al petto
- Eruzione cutanea, prurito
- Convulsioni
- Ulcera allo stomaco o all'intestino

#### **Molto raro**

- Pressione alta
- Infezione delle vie urinarie
- Vedere cose che non ci sono (allucinazioni)
- Disturbi del ritmo cardiaco, come battito cardiaco veloce o lento
- Sanguinamento dell'intestino - si manifesta con la presenza di sangue nelle feci o nel vomito
- Infiammazione del pancreas – si manifesta con forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso accompagnato da sensazione di nausea o vomito
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

#### **Non nota**

- Forte vomito che può portare alla rottura del tratto che unisce la bocca allo stomaco (esofago)
- Disidratazione (perdita eccessiva di liquidi)
- Disturbi al fegato (colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio, anomala colorazione scura delle urine o nausea inspiegabile, vomito, stanchezza e perdita di appetito)
- Aggressività, sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco irregolare

#### **Pazienti con demenza e con malattia di Parkinson**

Questi pazienti manifestano più frequentemente alcuni effetti indesiderati. Essi accusano anche alcuni effetti indesiderati aggiuntivi:

#### **Molto comune**

- Tremori

#### **Comune**

- Ansia
- Sensazione di irrequietezza
- Battito cardiaco lento
- Disturbi del sonno
- Eccessiva salivazione e disidratazione
- Inusuale rallentamento dei movimenti o movimenti che non si riescono a controllare
- I segni della malattia di Parkinson peggiorano o si sviluppano sintomi simili - come ad esempio rigidità muscolare, difficoltà nell'effettuare movimenti

#### **Non comune**

- Battito cardiaco irregolare e scarso controllo dei movimenti

Altri effetti indesiderati osservati con rivastigmina cerotti transdermici e che possono manifestarsi con le capsule:

#### **Comune**

- Febbre

- Grave confusione

Se si dovesse verificare uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE RIVASTIGMINA TEVA

**Tenere Rivastigmina Teva fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.**

Non usi Rivastigmina Teva dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

**Cosa contiene Rivastigmina Teva**

Il principio attivo è la rivastigmina

Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide contiene 1,5 mg di rivastigmina come rivastigmina idrogeno tartrato

Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide contiene 3 mg di rivastigmina come rivastigmina idrogeno tartrato

Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide contiene 4,5 mg di rivastigmina come rivastigmina idrogeno tartrato

Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide contiene 6 mg di rivastigmina come rivastigmina idrogeno tartrato

Gli eccipienti sono:

contenuto della capsula – cellulosa microcristallina, ipromellosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Guscio della capsula – titanio diossido (E171), gelatina ed inchiostro usato per la stampa Nero S-1-17822/S-1-17823 (gommalacca-45% in etanolo contenente ferro ossido nero, alcool N butilico, alcool isopropilico alcool propilenico e ammonio idrossido). In aggiunta, Rivastigmina Teva 3 mg, 4,5 mg e 6 mg capsule rigide contiene ferro ossido rosso ( E172) e ferro ossido giallo ( E 172).

**Descrizione dell'aspetto di Rivastigmina Teva e contenuto della confezione**

Capsule rigide

- Rivastigmina Teva 1,5 mg capsule rigide: Testa della capsula bianca con stampato "R" e corpo della capsula bianco con stampato "1,5".
- Rivastigmina Teva 3 mg capsule rigide: Testa della capsula color carne con stampato "R" e corpo della capsula color carne con stampato "3".
- Rivastigmina Teva 4,5 mg capsule rigide: Testa della capsula arancione con stampato "R" e corpo della capsula arancione con stampato "4,5".
- Rivastigmina Teva 6 mg capsule rigide: Testa della capsula arancione con stampato "R" e corpo della capsula color carne con stampato "6".



Rivastigmina Teva capsule rigide è disponibile confezionato in blister da 28, 56 e 112 capsule, in blister perforato contenente 50 x 1 capsule ed in flacone contenente 250 capsule.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Paesi Bassi

**Produttore**

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen,  
Ungheria

Oppure:  
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
H-2100 Gödöllő,  
Táncsics Mihály út 82  
Ungheria

Oppure:  
TEVA UK Ltd  
Brampton Road,  
Hampden Park,  
Eastbourne,  
East Sussex,  
BN22 9AG  
Regno Unito

Oppure:  
Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

Oppure:  
TEVA Santé  
Rue Bellocier, 89100,  
Sens,  
Francia

Oppure:  
Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, c.p. 305  
747 70 Opava-Komarov  
Repubblica Ceca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Luxembourg/Luxemburg**  
Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Teva Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: (49) 0731 40208

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)42 9395 892

**Ísland**

Teva UK Limited  
Sími: +(44) 1323 501 111.

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 0289179805

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**Lietuva**

UAB “Sicor Biotech”  
Tel: +370 5 266 02 03

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 214 235 910

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1323 501 111

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>