ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas duras
Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg cápsulas duras
Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas duras
Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg cápsulas duras

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina.
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina.
Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura.

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa e corpo amarelos, com a expressão "RIV 1.5 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa e corpo cor de laranja, com a expressão "RIV 3 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa e corpo vermelhos, com a expressão "RIV 4.5 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta branca.

Pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo numa cápsula com tampa vermelha e corpo cor de laranja, com a expressão "RIV 6 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.
Tratamento sintomático da demência ligeira a moderadamente grave em doentes com doença de Parkinson idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer ou da demência associada à doença de Parkinson. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. A terapêutica com rivastigmina só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para vigiar regularmente a ingestão do medicamento pelo doente.

<u>Posologia</u>
A rivastigmina deve ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

<u>Dose inicial</u>
1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose
A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se esta dose for bem tolerada após um mínimo de duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, devem ser também baseados na boa tolerância da dose em curso, e podem ser considerados após um mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observadas reações adversas (ex.: náuseas, vómitos, dor abdominal ou perda de apetite), diminuição do peso ou agravamento dos sintomas extrapiramidais (ex.: tremor) em doentes com demência associada à doença de Parkinson durante o tratamento, estes podem responder à omissão de uma ou mais tomas. Se as reações adversas persistirem, a dose diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior bem tolerada ou o tratamento poderá ser interrompido.

Dose de manutenção
A dose eficaz é de 3 a 6 mg, duas vezes por dia; para alcançar o máximo benefício terapêutico os doentes devem ser mantidos na dose mais elevada bem tolerada. A dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes por dia.

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir um benefício terapêutico para o doente. Por esta razão, o benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado numa base regular, especialmente em doentes tratados com doses inferiores a 3 mg, duas vezes por dia. Se após 3 meses de tratamento em dose de manutenção o doente não apresentar uma mudança favorável na sua taxa de declínio nos sintomas de demência, o tratamento deverá ser interrompido. A interrupção deverá também ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente.

A resposta individual à rivastigmina não pode ser prevista. Contudo, um maior efeito terapêutico foi verificado em doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado em doentes com doença de Parkinson com alucinações visuais (ver secção 5.1).

Os efeitos do tratamento não foram estudados em ensaios controlados com placebo além de 6 meses.

Reinício da terapêutica
Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia. A titulação da dose deve então ser realizada como acima descrito.

Compromisso renal e hepático
Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Porém, devido ao aumento da exposição, nestas populações devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, no entanto, as cápsulas de rivastigmina poderão ser utilizadas nesta população de doentes desde que seja efetuado um acompanhamento mais atento (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de rivastigmina na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

4.3 Contraindicações

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa rivastigmina, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com as doses mais elevadas. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia, de modo a reduzir a possibilidade de reações adversas (ex.: vómitos).

Podem ocorrer reações no local de administração na pele com adesivo transdérmico de rivastigmina e têm normalmente uma intensidade ligeira ou moderada. Estas reações não são uma indicação de sensibilização. Contudo, a utilização do adesivo transdérmico de rivastigmina poderá causar dermatite de contacto alérgica.

A dermatite de contacto alérgica deverá ser suspeitada se as reações no local de administração se espalharem além do local do adesivo transdérmico, se existirem sinais de uma reação local mais intensa (ex.: aumento de eritema, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente em 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, o tratamento deverá ser interrompido (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Titulação de dose: Foram observadas reações adversas (ex.: hipertensão e alucinações em doentes com demência de Alzheimer, e agravamento dos sintomas extrapiramidais, em particular tremor, em doentes com demência associada à doença de Parkinson) pouco depois de um aumento de dose. Estas podem responder a uma redução da dose. Noutros casos, a rivastigmina foi interrompida (ver secção 4.8).

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso. Os inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina, têm sido associados a perda de peso nestes doentes. Durante a terapêutica, o peso dos doentes deve ser vigiado.

Em caso de vómitos graves associados ao tratamento com rivastigmina, deverá ser feito um ajuste de dose apropriado, tal como recomendado na secção 4.2. Alguns casos de vómitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.8). Estes acontecimentos ocorreram particularmente após incrementos de dose ou após administração de doses elevadas de rivastigmina.

Deve tomar-se cuidado quando se utiliza rivastigmina em doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8).

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma em doentes tratados com alguns medicamentos inibidores de colinesterase, incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia, o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com historial familiar ou preexistente de prolongamento do intervalo QT ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, nos doentes com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradirritmias, uma predisposição para hipocaliemia ou hipomagnesiemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes.* Pode igualmente ser necessária uma monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

A rivastigmina pode causar aumento das secreções ácidas gástricas. Deve tomar-se cuidado ao tratar doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições.

Os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado em doentes com história clínica de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar obstrução urinária e convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar doentes predispostos a tais doenças.

O uso de rivastigmina não foi investigado em doentes com demência da doença de Alzheimer grave ou associada à doença de Parkinson, outros tipos de demência ou outros tipos de alteração da memória (ex.: declínio cognitivo relacionado com a idade). Logo, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Tal como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais. Foi observado um agravamento (incluindo bradicinesia, discinesia, alterações da marcha) e um aumento na incidência ou gravidade do tremor em doentes com demência associada à doença de Parkinson (ver secção 4.8). Estes acontecimentos levaram à interrupção da rivastigmina em alguns casos (ex.: interrupções devidas ao tremor 1,7% com rivastigmina *vs*. 0% com placebo). A monitorização clínica é recomendada para estas reações adversas.

<u>Populações especiais</u>
Podem ocorrer mais reações adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). As recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, rivastigmina pode ser utilizada nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem sofrer mais reações adversas e podem ter uma maior probabilidade de interrupção devido às reações adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes de dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas. A rivastigmina pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (p. ex., oxibutinina, tolterrodina).

Foram notificados efeitos aditivos causadores de bradicardia (a qual pode causar síncope) com a associação medicamentosa de vários bloqueadores beta (incluindo o atenolol) e rivastigmina. É de esperar que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados ao risco mais elevado, mas também foram recebidas notificações referentes a doentes a utilizar outros bloqueadores beta. Por conseguinte, deve proceder-se com cautela quando a rivastigmina é associada a bloqueadores beta e a outros agentes bradicárdicos (p. ex., antiarrítmicos de classe III, bloqueadores da entrada do cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Uma vez que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos indutores de prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (cloropromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofrantina, mizolastina, metadona, pentamidina e mixofloxacina deve ser observada com cuidado, podendo igualmente ser necessária uma monitorização clínica (ECG).

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

De acordo com o seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar de a rivastigmina poder inibir o metabolismo, mediado pela butirilcolinesterase, de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Em animais gestantes, a rivastigmina e/ou os metabolitos atravessaram a placenta. Não se sabe se o mesmo ocorre nos humanos. Não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação
Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade
Não se observaram efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou no desempenho reprodutivo de ratos (ver secção 5.3). Os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana são desconhecidos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose. Como consequência, os efeitos da rivastigmina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Por esse motivo, a capacidade dos doentes com demência, que tomam rivastigmina, continuarem a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas (RAM) mais frequentemente reportadas foram efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vómitos (23%), especialmente durante a titulação da dose. Em ensaios clínicos, verificou-se que as doentes do sexo feminino são mais suscetíveis que os doentes do sexo masculino a reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas na Tabela 1 e Tabela 2 estão listadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos e categorias de frequência da MedDRA. As categorias de frequências estão definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥ 1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas, listadas abaixo na Tabela 1, são cumulativas em doentes com demência de Alzheimer tratados com rivastigmina.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Muito raros	Infeções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Frequentes	Diminuição do apetite
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Pesadelos
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, inquietação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Raros	*Angina pectoris*
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex.: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do seio doente
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos

Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vómitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.4).
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Traumatismo
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas com sistemas transdérmicos de rivastigmina: delírio, pirexia, apetite diminuído, incontinência urinária (frequente), hiperatividade psicomotora (pouco frequente), eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica (desconhecido).

A Tabela 2 indica quais as reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos realizados em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina cápsulas.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Diminuição do apetite
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Frequentes	Alucinações visuais
Frequentes	Depressão
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Doença de Parkinson (agravamento)
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Frequentes	Hipocinesia
Frequentes	Rigidez em roda dentada
Pouco frequentes	Distonia
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular

Pouco frequentes Desconhecido	Bloqueio auriculoventricular Síndrome do seio doente
Vasculopatias Frequentes Pouco frequentes	 Hipertensão Hipotensão
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	 Náuseas Vómitos Diarreia Dor abdominal e dispepsia Hipersecreção salivar
Afeções hepatobiliares Desconhecido	 Hepatite
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Desconhecido	 Hiperidrose Dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	 Queda Fadiga e astenia Distúrbios da marcha Marcha Parkinsónica

A seguinte reação adversa adicional foi observada num estudo de doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com adesivos transdérmicos de rivastigmina: agitação (frequente).

A Tabela 3 lista o número e a percentagem de doentes de um ensaio clínico específico de 24 semanas conduzido com rivastigmina em doentes com demência associada à doença de Parkinson com acontecimentos adversos predefinidos que podem refletir um agravamento dos sintomas Parkinsonianos.

Tabela 3

Acontecimentos adversos predefinidos que podem refletir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	**Rivastigmina n (%)**	**Placebo n (%)**
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) predefinidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculosquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas
A maioria dos casos de sobredosagem acidental não estiveram associados a nenhuns sinais ou sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem.

Tem sido reportada toxicidade colinérgica com sintomas muscarínicos que são observados com intoxicações moderadas, tais como miose, afogueamento, distúrbios digestivos incluindo dores abdominais, náuseas, vómitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimação, hipotensão e hipersecreção salivar

Nos casos mais graves poderão ser desenvolvidos efeitos nicotínicos, tais como fraqueza muscular, fasciculação, ataques e paragem respiratória com possíveis resultados fatais.

Além disso, têm existido casos pós-comercialização de tonturas, tremores, dores de cabeça, sonolência, estado de confusão, hipertensão, alucinações e mal-estar.

Tratamento
Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vómitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens maciças, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo pela formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em homens adultos jovens saudáveis, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina, foi semelhante à inibição da AChE.

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (*Progressive Deterioration Scale*, uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças, etc.).

Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10% na PDS.

Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6-12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações diretas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

	Doentes com Resposta Clinicamente Relevante (%)			
	Intenção de Tratar		**Última Observação Realizada**	
Medição de Resposta	**Rivastigmina 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: melhoria de pelo menos 4 pontos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: melhoria	29***	18	32***	19
PDS: melhoria de pelo menos 10%	26***	17	30***	18
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaios clínicos na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada num ensaio principal de 24 semanas, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo e na sua extensão de 24 semanas de fase aberta. Os doentes envolvidos neste estudo obtiveram uma pontuação de 10-24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes que foram avaliadas em intervalos regulares durante um período de 6 meses de tratamento, como é demonstrado em baixo na Tabela 5: a ADAS-Cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinician´s Global Impression of Change*).

Tabela 5

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmina**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + população RDO Valor basal médio ± DP Média da diferença às 24 semanas ± DP	(n=329) 23,8 ± 10,2 **2,1 ± 8,2**	(n=161) 24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	(n=329) n/a **3,8 ± 1,4**	(n=165) n/a 4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	2,88[1] <0,001[1]		n/a 0,007[2]	
ITT – população LOCF Valor basal médio ± DP Média da diferença às 24 semanas ± DP	(n=287) 24,0 ± 10,3 **2,5 ± 8,4**	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	(n=289) n/a **3,7 ± 1,4**	(n=158) n/a 4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	3,54[1] <0,001[1]		n/a <0,001[2]	

[1] Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
[2] Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efetuada com base no teste de van Elteren
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada.

Apesar do efeito terapêutico ter sido demonstrado na maioria dos doentes do ensaio, os dados sugerem que se verificou um maior efeito terapêutico no subgrupo de doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson em comparação com o placebo. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado nos doentes com alucinações visuais (ver Tabela 6).

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**
	Doentes com alucinações visuais		**Doentes sem alucinações visuais**	
ITT + população RDO Valor basal médio ± DP Média da diferença às 24 semanas ± DP	(n=107) 25,4 ± 9,9 **1,0 ± 9,2**	(n=60) 27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	(n=220) 23,1 ± 10,4 **2,6 ± 7,6**	(n=101) 22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	4,27[1] 0,002[1]		2,09[1] 0,015[1]	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		**Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)**	
ITT – população RDO Valor basal médio ± DP	(n=87) 32,6 ± 10,4	(n=44) 33,7 ± 10,3	(n=237) 20,6 ± 7,9	(n=115) 20,7 ± 7,9

Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	4,73[1] 0,002[1]		2,14[1] 0,010[1]	

1 Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rivastigmina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da demência de Alzheimer e no tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A rivastigmina é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da rivastigmina com a sua enzima alvo, o aumento da biodisponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é cerca de 36%±13%. A administração de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{máx}$) em 90 min., diminui a $C_{máx}$ e aumenta a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 30%.

Distribuição
A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume aparente de distribuição da ordem de 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformação
A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro*, não é de esperar interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas de citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em resultados de estudos em animais, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Eliminação
A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ^{14}C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que a utilização de nicotina aumenta a depuração oral da rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n=75 fumadores e 549 não fumadores) após doses orais de cápsulas de rivastigmina até um máximo de 12 mg/dia.

População idosa
Enquanto a biodisponibilidade da rivastigmina é maior nos voluntários saudáveis idosos do que em jovens, os estudos em doentes com Alzheimer entre os 50 e os 92 anos não demonstraram nenhuma alteração na biodisponibilidade com a idade.

Compromisso hepático
A $C_{máx}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60% mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal
A $C_{máx}$ e a AUC da rivastigmina foram mais do dobro em indivíduos com compromisso renal moderada, em comparação com indivíduos saudáveis; no entanto, não se verificaram alterações na $C_{máx}$ e AUC da rivastigmina em indivíduos com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade por administração repetida em ratos, ratinhos e cães apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. Não foram atingidas as margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O metabolito principal NAP226-90 também não mostrou um potencial genotóxico.

Não se encontrou qualquer indício de carcinogenicidade nos estudos em ratinhos e ratos na dose máxima tolerada, embora a exposição à rivastigmina e seus metabolitos tenha sido inferior à exposição humana. Quando normalizada para a área de superfície corporal, a exposição à rivastigmina e seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à dose diária humana máxima recomendada de 12 mg/dia; contudo, quando comparada com a dose humana máxima, obteve-se nos animais uma dose aproximadamente 6 vezes maior.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas grávidas de ratos e coelhos não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos de administração oral com ratos machos e fêmeas não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou no desempenho reprodutivo da geração parental ou das crias dos pais.

Num estudo com coelhos, foi identificado um potencial de irritação ligeira do olho/mucosa causada pela rivastigmina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas:

Cápsula:
- Gelatina
- Dióxido de titânio (E171)
- Óxido de ferro amarelo (E172)

Enchimento da cápsula:
- Celulose microcristalina
- Estearato de magnésio
- Hipromelose
- Sílica, coloidal anidra

Tinta de impressão:
- Goma-laca
- Óxido de ferro vermelho (E172)

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg e 6 mg cápsulas:

Cápsula:
- Gelatina
- Dióxido de titânio (E171)
- Óxido de ferro amarelo (E172)
- Óxido de ferro vermelho (E172)

Enchimento da cápsula:
- Celulose microcristalina
- Estearato de magnésio
- Hipromelose
- Sílica, coloidal anidra

Tinta de impressão:
- Goma-laca
- Óxido de ferro vermelho (E172)

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas:

Cápsula
- Gelatina
- Dióxido de titânio (E171)
- Óxido de ferro amarelo (E172)
- Óxido de ferro vermelho (E172)

Enchimento da cápsula:
- Celulose microcristalina
- Estearato de magnésio
- Hipromelose
- Sílica, coloidal anidra

Tinta de impressão:
- Goma-laca
- Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Blister de fita de PVC transparente com folha de cobertura azul com 14 cápsulas. Cada caixa contém 2, 4 ou 8 blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas:
EU/1/09/585/001
EU/1/09/585/002
EU/1/09/585/003

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg cápsulas:
EU/1/09/585/005
EU/1/09/585/006
EU/1/09/585/007

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas:
EU/1/09/585/009
EU/1/09/585/010
EU/1/09/585/011

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg cápsulas:
EU/1/09/585/013
EU/1/09/585/014
EU/1/09/585/015

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11/12/2009
Data da primeira renovação: 19/08/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 2 mg de rivastigmina.

Excipiente com efeito conhecido
Cada ml contém 1 mg de benzoato de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução límpida, amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.
Tratamento sintomático da demência ligeira a moderadamente grave em doentes com doença de Parkinson idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer ou da demência associada à doença de Parkinson. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. A terapêutica com rivastigmina só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para vigiar regularmente a ingestão do medicamento pelo doente.

Posologia
A solução oral de rivastigmina deve ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite. A quantidade de solução prescrita deve ser retirada do recipiente utilizando a seringa doseadora fornecida. A solução oral de rivastigmina pode ser ingerida diretamente da seringa. A solução oral de rivastigmina e as cápsulas de rivastigmina podem ser substituídas entre si em doses iguais.

Dose inicial
1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose
A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se esta dose for bem tolerada após um mínimo de duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, devem ser também baseados na boa tolerância da dose em curso, e podem ser considerados após um mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observadas reações adversas (ex.: náuseas, vómitos, dor abdominal ou perda de apetite), diminuição do peso ou agravamento dos sintomas extrapiramidais (ex.: tremor) em doentes com demência associada à doença de Parkinson durante o tratamento, estes podem responder à omissão de uma ou mais tomas. Se as reações adversas persistirem, a dose diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior bem tolerada ou o tratamento poderá ser interrompido.

Dose de manutenção
A dose eficaz é de 3 a 6 mg, duas vezes por dia; para alcançar o máximo benefício terapêutico os doentes devem ser mantidos na dose mais elevada bem tolerada. A dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes por dia.

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir um benefício terapêutico para o doente. Por esta razão, o benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado numa base regular, especialmente em doentes tratados com doses inferiores a 3 mg, duas vezes por dia. Se após 3 meses de tratamento em dose de manutenção o doente não apresentar uma mudança favorável na sua taxa de declínio nos sintomas de demência, o tratamento deverá ser interrompido. A interrupção deverá também ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente.

A resposta individual à rivastigmina não pode ser prevista. Contudo, um maior efeito terapêutico foi verificado em doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado em doentes com doença de Parkinson com alucinações visuais (ver secção 5.1).

Os efeitos do tratamento não foram estudados em ensaios controlados com placebo além de 6 meses.

Reinício da terapêutica
Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia. A titulação da dose deve então ser realizada como acima descrito.

Compromisso renal e hepático
Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas dose-dependentes.

Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, no entanto, a solução oral de rivastigmina poderá ser utilizada nesta população de doentes desde que seja efetuado um acompanhamento mais atento (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de rivastigmina na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

4.3 Contraindicações

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa rivastigmina, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o adesivo transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com as doses mais elevadas. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com uma dose de 1,5 mg, duas vezes por dia, de modo a reduzir a possibilidade de reações adversas (ex.: vómitos).

Podem ocorrer reações no local de administração na pele com adesivo transdérmico de rivastigmina e têm normalmente uma intensidade ligeira ou moderada. Estas reações não são uma indicação de sensibilização. Contudo, a utilização do adesivo transdérmico de rivastigmina poderá causar dermatite de contacto alérgica.

A dermatite de contacto alérgica deverá ser suspeitada se as reações no local de administração se espalharem além do local do adesivo transdérmico, se existirem sinais de uma reação local mais intensa (ex.: aumento de eritema, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente em 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, o tratamento deverá ser interrompido (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao adesivo transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao adesivo transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram dermatite alérgica (disseminada) quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Titulação de dose: Foram observadas reações adversas (ex.: hipertensão e alucinações em doentes com demência de Alzheimer, e agravamento dos sintomas extrapiramidais, em particular tremor, em doentes com demência associada à doença de Parkinson) pouco depois de um aumento de dose. Estas podem responder a uma redução da dose. Noutros casos, a rivastigmina foi interrompida (ver secção 4.8).

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso. Os inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina, têm sido associados a perda de peso nestes doentes. Durante a terapêutica, o peso dos doentes deve ser vigiado.

Em caso de vómitos graves associados ao tratamento com rivastigmina, deverá ser feito um ajuste de dose apropriado, tal como recomendado na secção 4.2. Alguns casos de vómitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.8). Estes acontecimentos ocorreram particularmente após incrementos de dose ou após administração de doses elevadas de rivastigmina.

Deve tomar-se cuidado quando se utiliza rivastigmina em doentes com síndrome do nódulo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8).

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma em doentes tratados com alguns medicamentos inibidores de colinesterase, incluindo a rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia, o que constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsade de pointes*, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com historial familiar ou preexistente de prolongamento do intervalo QT ou com risco mais elevado de desenvolver *torsade de pointes*; por exemplo, nos doentes com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradirritmias, uma predisposição para hipocaliemia ou hipomagnesiemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou *torsade de pointes.* Pode igualmente ser necessária uma monitorização clínica (ECG) (ver secções 4.5 e 4.8).

A rivastigmina pode causar aumento das secreções ácidas gástricas. Deve tomar-se cuidado ao tratar doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições.

Os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado em doentes com história clínica de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar obstrução urinária e convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar doentes predispostos a tais doenças.

Um dos excipientes de Rivastigmina 1 A Pharma solução oral é o benzoato de sódio. O ácido benzoico é ligeiramente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas.

O uso de rivastigmina não foi investigado em doentes com demência da doença de Alzheimer grave ou associada à doença de Parkinson, outros tipos de demência ou outros tipos de alteração da memória (ex.: declínio cognitivo relacionado com a idade). Logo, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Tal como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais. Foi observado um agravamento (incluindo bradicinesia, discinesia, alterações da marcha) e um aumento na incidência ou gravidade do tremor em doentes com demência associada à doença de Parkinson (ver secção 4.8). Estes acontecimentos levaram à interrupção da rivastigmina em alguns casos (ex.: interrupções devidas ao tremor 1,7% com rivastigmina *vs*. 0% com placebo). A monitorização clínica é recomendada para estas reações adversas.

<u>Populações especiais</u>
Podem ocorrer mais reações adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). As recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, rivastigmina pode ser utilizada nesta população de doentes, sendo necessária uma monitorização rigorosa.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem sofrer mais reações adversas e podem ter uma maior probabilidade de interrupção devido às reações adversas.

<u>Rivastigmina 1 A Pharma contém sal de benzoato e sódio</u>
Este medicamento contém 1 mg de benzoato de sódio em cada ml de solução oral.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada ml de solução oral, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes de dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias. A rivastigmina pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (p. ex., oxibutinina, tolterrodina).

Foram notificados efeitos aditivos causadores de bradicardia (a qual pode causar síncope) com a associação medicamentosa de vários bloqueadores beta (incluindo o atenolol) e rivastigmina. É de esperar que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados ao risco mais elevado, mas também foram recebidas notificações referentes a doentes a utilizar outros bloqueadores beta. Por conseguinte, deve proceder-se com cautela quando a rivastigmina é associada a bloqueadores beta e a outros agentes bradicárdicos (p. ex., antiarrítmicos de classe III, bloqueadores da entrada do cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Uma vez que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de *torsades de pointes*, a associação de rivastigmina com medicamentos indutores de prolongamento do intervalo QT ou *torsades de pointes*, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (cloropromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofrantina, mizolastina, metadona, pentamidina e mixofloxacina deve ser observada com cuidado, podendo igualmente ser necessária uma monitorização clínica (ECG).

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

De acordo com o seu metabolismo, parecem improváveis Interações metabólicas com outros medicamentos, apesar de a rivastigmina poder inibir o metabolismo, mediado pela butirilcolinesterase, de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Em animais gestantes, a rivastigmina e/ou os metabolitos atravessaram a placenta. Não se sabe se o mesmo ocorre nos humanos. Não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação
Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade
Não se observaram efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou no desempenho reprodutivo de ratos (ver secção 5.3). Os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana são desconhecidos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose. Como consequência, os efeitos da rivastigmina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Por esse motivo, a capacidade dos doentes com demência, que tomam rivastigmina, continuarem a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas (RAM) mais frequentemente reportadas foram efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vómitos (23%), especialmente durante a titulação de dose. Em ensaios clínicos, verificou-se que as doentes do sexo feminino são mais suscetíveis que os doentes do sexo masculino a reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas na Tabela 1 e Tabela 2 estão listadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos e categorias de frequência da MedDRA. As categorias de frequências estão definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥ 1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas, listadas abaixo na Tabela 1, são cumulativas em doentes com demência de Alzheimer tratados com rivastigmina.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Muito raros	Infeções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Frequentes	Diminuição do apetite
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Pesadelos
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, inquietação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Raros	Angina pectoris
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex.: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do seio doente
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia

Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vómitos graves estavam associados a rutura esofágica (ver secção 4.4).
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Traumatismo
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas com sistemas transdérmicos de rivastigmina: delírio, pirexia, apetite diminuído, incontinência urinária (frequente), hiperatividade psicomotora (pouco frequente), eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica (desconhecido).

A Tabela 2 indica quais as reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos realizados em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina cápsulas.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Diminuição do apetite
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Frequentes	Alucinações visuais
Frequentes	Depressão
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Doença de Parkinson (agravamento)
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Frequentes	Hipocinesia
Frequentes	Rigidez em roda dentada
Pouco frequentes	Distonia
Desconhecido	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular

Desconhecido	Síndrome do seio doente
Vasculopatias	
Frequentes	Hipertensão
Pouco frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Desconhecido	Dermatite alérgica (disseminada)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Queda
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Distúrbios da marcha
Frequentes	Marcha Parkinsónica

A seguinte reação adversa adicional foi observada num estudo de doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com adesivos transdérmicos de rivastigmina: agitação (frequente).

A Tabela 3 lista o número e a percentagem de doentes de um ensaio clínico específico de 24 semanas conduzido com rivastigmina em doentes com demência associada à doença de Parkinson com acontecimentos adversos predefinidos que podem refletir um agravamento dos sintomas Parkinsonianos.

Tabela 3

Acontecimentos adversos predefinidos que podem refletir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	**Rivastigmina n (%)**	**Placebo n (%)**
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) predefinidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculosquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas
A maioria dos casos de sobredosagem acidental não estiveram associados a nenhuns sinais ou sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem.

Tem sido reportada toxicidade colinérgica com sintomas muscarínicos que são observados com intoxicações moderadas, tais como miose, afogueamento, distúrbios digestivos, incluindo dores abdominais, náuseas, vómitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimação, hipotensão e hipersecreção salivar.

Nos casos mais graves poderão ser desenvolvidos efeitos nicotínicos, tais como fraqueza muscular, fasciculação, ataques e paragem respiratória com possíveis resultados fatais.

Além disso, têm existido casos pós-comercialização de tonturas, tremores, dores de cabeça, sonolência, estado de confusão, hipertensão, alucinações e mal-estar.
.

Tratamento
Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vómitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens maciças, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo pela formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em homens adultos jovens saudáveis, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina, foi semelhante à inibição da AChE.

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (*Progressive Deterioration Scale*, uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças, etc.).

Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10-24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10% na PDS.

Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6-12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações diretas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

	Doentes com Resposta Clinicamente Relevante (%)			
	Intenção de Tratar		**Última Observação Realizada**	
Medição de Resposta	**Rivastigmina 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: melhoria de pelo menos 4 pontos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: melhoria	29***	18	32***	19
PDS: melhoria de pelo menos 10%	26***	17	30***	18
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaios clínicos na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada num ensaio principal de 24 semanas, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado por placebo e na sua extensão de 24 semanas de fase aberta. Os doentes envolvidos neste estudo obtiveram uma pontuação de 10-24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes que foram avaliadas em intervalos regulares durante um período de 6 meses de tratamento, como é demonstrado em baixo na Tabela 5: a ADAS-Cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinician´s Global Impression of Change*).

Tabela 5

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Rivastigmina**	**ADCS-CGIC Placebo**
ITT + população RDO Valor basal médio ± DP Média da diferença às 24 semanas ± DP	(n=329) 23,8 ± 10,2 **2,1 ± 8,2**	(n=161) 24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	(n=329) n/a **3,8 ± 1,4**	(n=165) n/a 4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	2,88[1] <0,001[1]		n/a 0,007[2]	
ITT – população LOCF Valor basal médio ± DP Média da diferença às 24 semanas ± DP	(n=287) 24,0 ± 10,3 **2,5 ± 8,4**	(n=154) 24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	(n=289) n/a **3,7 ± 1,4**	(n=158) n/a 4,3 ± 1,5
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	3,54[1] <0,001[1]		n/a <0,001[2]	

[1] Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
[2] Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efetuada com base no teste de van Elteren
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada.

Apesar do efeito terapêutico ter sido demonstrado na maioria dos doentes do ensaio, os dados sugerem que se verificou um maior efeito terapêutico no subgrupo de doentes com demência moderada associada à doença de Parkinson em comparação com o placebo. Do mesmo modo, um efeito terapêutico superior foi observado nos doentes com alucinações visuais (ver Tabela 6).

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Rivastigmina**	**ADAS-Cog Placebo**
	Doentes com alucinações visuais		**Doentes sem alucinações visuais**	
ITT + população RDO Valor basal médio ± DP Média da diferença às 24 semanas ± DP	(n=107) 25,4 ± 9,9 **1,0 ± 9,2**	(n=60) 27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	(n=220) 23,1 ± 10,4 **2,6 ± 7,6**	(n=101) 22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	4,27[1] 0,002[1]		2,09[1] 0,015[1]	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		**Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)**	
ITT – população RDO Valor basal médio ± DP	(n=87) 32,6 ± 10,4	(n=44) 33,7 ± 10,3	(n=237) 20,6 ± 7,9	(n=115) 20,7 ± 7,9

Média da diferença às 24 semanas ± DP	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Diferença no tratamento ajustada Valor de p versus placebo	4,73[1] 0,002[1]		2,14[1] 0,010[1]	

1 Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.
ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rivastigmina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da demência de Alzheimer e no tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A rivastigmina é rápida e completamente absorvida. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da rivastigmina com a sua enzima alvo, o aumento da biodisponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é cerca de 36%±13%. A administração de solução oral de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{máx}$) em 74 min., diminui a $C_{máx}$ em 43% e aumenta a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 9%.

Distribuição
A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume aparente de distribuição da ordem de 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformação
A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos *in vitro*, não é de esperar interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas de citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em resultados de estudos em animais, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Eliminação
A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ^{14}C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que a utilização de nicotina aumenta a depuração oral da rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n=75 fumadores e 549 não fumadores) após doses orais de cápsulas de rivastigmina até um máximo de 12 mg/dia.

População idosa
Enquanto a biodisponibilidade da rivastigmina é maior nos voluntários saudáveis idosos do que em jovens, os estudos em doentes com Alzheimer entre os 50 e os 92 anos não demonstraram nenhuma alteração na biodisponibilidade com a idade.

Compromisso hepático
A $C_{máx}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60% mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal
A $C_{máx}$ e a AUC da rivastigmina foram mais do dobro em indivíduos com compromisso renal moderado, em comparação com indivíduos saudáveis; no entanto, não se verificaram alterações na $C_{máx}$ e AUC da rivastigmina em indivíduos com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade por administração repetida em ratos, ratinhos e cães apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. Não foram atingidas as margens de segurança para a exposição humana nos estudos em animais devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo. O metabolito principal NAP226-90 também não mostrou um potencial genotóxico.

Não se encontrou qualquer indício de carcinogenicidade nos estudos em ratinhos e ratos na dose máxima tolerada, embora a exposição à rivastigmina e seus metabolitos tenha sido inferior à exposição humana. Quando normalizada para a área de superfície corporal, a exposição à rivastigmina e seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à dose diária humana máxima recomendada de 12 mg/dia; contudo, quando comparada com a dose humana máxima, obteve-se nos animais uma dose aproximadamente 6 vezes maior.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas grávidas de ratos e coelhos não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos de administração oral com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou no desempenho reprodutivo da geração parental ou das crias dos pais.

Num estudo com coelhos, foi identificado um potencial de irritação ligeira do olho/mucosa causada pela rivastigmina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

- Benzoato de sódio
- Ácido cítrico
- Citrato de sódio
- Amarelo de quinoleína (E104)
- Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A Rivastigmina 1 A Pharma solução oral deve ser utilizada no prazo de 1 mês após a abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.

Conservar na posição vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar tipo III com uma tampa resistente à abertura por crianças, um tubo imerso e uma peça para fixação deste tubo. Frasco de 50 ml ou 120 ml. A solução oral é embalada com uma seringa doseadora num tubo recipiente de plástico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A quantidade de solução prescrita deve ser retirada do frasco utilizando a seringa doseadora fornecida.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/585/017
EU/1/09/585/018

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11/12/2009
Data da primeira renovação: 19/08/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

ANEXO II

A. FABRICANTE(S)RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Cápsulas de gelatina dura
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemanha

Salutas Pharma Gmbh
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemanha

Solução oral
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemanha

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Espanha

Salutas Pharma Gmbh
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância:
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Relatórios periódicos de segurança (RPS):
O ciclo de RPS de Rivastigmina 1 A Pharma está alinhado com o produto de referência, Exelon, até indicação em contrário.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas da apresentação de um RPS e da atualização de um PGR coincidirem, estes podem ser apresentados em simultâneo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 1,5 mg de rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/585/001
EU/1/09/585/002
EU/1/09/585/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 3 mg de rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/585/005
EU/1/09/585/006
EU/1/09/585/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 4,5 mg de rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/585/009
EU/1/09/585/010
EU/1/09/585/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas duras
rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 6 mg de rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir a cápsula inteira, sem a partir ou abrir. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/585/013
EU/1/09/585/014
EU/1/09/585/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER DE ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg cápsulas duras

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA FRASCO DE PEAD
RÓTULO PARA FRASCO DE PEAD

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml solução oral

rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 2 mg de rivastigmina (sob a forma de hidrogenotartarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E 211). Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

50 ml de solução oral
120 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após abertura: 1 mês

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.
Conservar na posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/585/017
EU/1/09/585/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Apenas na cartonagem:
Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Apenas na cartonagem:

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Apenas na cartonagem:

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas duras
Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg cápsulas duras
Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas duras
Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg cápsulas duras
rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto fale como o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rivastigmina 1 A Pharma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivastigmina 1 A Pharma
3. Como tomar Rivastigmina 1 A Pharma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rivastigmina 1 A Pharma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivastigmina 1 A Pharma e para que é utilizado

A substância ativa de Rivastigmina 1 A Pharma é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer ou demência devido à doença de Parkinson, determinadas células nervosas morrem no cérebro, resultando em baixos níveis do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite que as células nervosas comuniquem entre si). A rivastigmina bloqueia as enzimas que inibem a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Ao bloquear estas enzimas, a Rivastigmina 1 A Pharma permite que os níveis de acetilcolina aumentem no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer e da demência associada à doença de Parkinson.

Rivastigmina 1 A Pharma utiliza-se para o tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, um distúrbio cerebral progressivo que afeta gradualmente a memória, as capacidades intelectuais e o comportamento. As cápsulas e a solução oral podem também ser utilizadas para o tratamento de demência em doentes adultos com a doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivastigmina 1 A Pharma

Não tome Rivastigmina 1 A Pharma
- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa da Rivastigmina 1 A Pharma) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver tido uma reação cutânea anterior sugestiva de dermatite alérgica de contacto com rivastigmina.

Se isto se aplicar ao seu caso, informe o seu médico e não tome Rivastigmina 1 A Pharma.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar Rivastigmina 1 A Pharma
- se tem ou tiver tido um problema de coração tal como batimento cardíaco irregular ou lento, prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QT*, torsade de pointes* ou tiver um nível baixo de potássio ou magnésio no sangue.
- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se tem ou tiver tido a função renal comprometida.
- se tem ou tiver tido a função hepática comprometida.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vómitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vómitos ou a diarreia forem prolongados.

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico pode necessitar de o acompanhar mais regularmente enquanto está a tomar este medicamento.

Se não tomou Rivastigmina 1 A Pharma durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes
Não existe qualquer utilização relevante de Rivastigmina 1 A Pharma na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Rivastigmina 1 A Pharma
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos.

Rivastigmina 1 A Pharma não deve ser administrada simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Rivastigmina 1 A Pharma. Rivastigmina 1 A Pharma pode interferir com medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para o alívio de cólicas ou espasmos do estômago, para tratar a doença de Parkinson ou para prevenção do enjoo em viagem).

Rivastigmina 1 A Pharma não deve ser administrada simultaneamente com metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir as náuseas e os vómitos). Tomar os dois medicamentos em conjunto pode causar problemas, tais como rigidez dos membros e tremores nas mãos.

Em caso de ter de se submeter a cirurgia enquanto estiver a tomar Rivastigmina 1 A Pharma, informe o seu médico antes de lhe serem administrados anestésicos, porque Rivastigmina 1 A Pharma pode potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Proceder com cautela quando Rivastigmina 1 A Pharma é tomada juntamente com bloqueadores beta (medicamentos tais como o atenolol, utilizados para tratar a hipertensão, angina de peito e outros problemas do coração). Tomar os dois medicamentos em conjunto pode causar problemas, tais como abrandamento do batimento cardíaco (bradicardia) que, por sua vez, pode causar desmaios ou perda de consciência.

Proceder com cautela quando Rivastigmine 1 A Pharma é tomada juntamente com outros medicamentos que podem afetar o ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se está grávida, o benefício da utilização de Rivastigmina 1 A Pharma deve ser avaliado relativamente a possíveis efeitos no feto. A Rivastigmina 1 A Pharma não deve ser tomada durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com Rivastigmina 1 A Pharma

Condução de veículos e utilização de máquinas
O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos ou utilizar máquinas com segurança. Rivastigmina 1 A Pharma pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se se sentir tonto ou sonolento não conduza, não utilize máquinas, nem execute quaisquer tarefas que exijam a sua atenção.

3. Como tomar Rivastigmina 1 A Pharma

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como iniciar o tratamento
O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Rivastigmina 1 A Pharma mais adequada para si.
- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada é de 6 mg duas vezes ao dia.

O seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a fazer efeito. O seu médico irá também monitorizar o seu peso durante o tratamento.

Se não tomou Rivastigmina 1 A Pharma durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Ao tomar este medicamento
- Informe a pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Rivastigmina 1 A Pharma.
- Para beneficiar do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias.
- Tome Rivastigmina 1 A Pharma duas vezes por dia de manhã e à noite, com a comida.
- Engula as cápsulas inteiras com uma bebida.
- Não abra nem esmague as cápsulas.

Se tomar mais Rivastigmina 1 A Pharma do que deveria
Se tomou acidentalmente mais Rivastigmina 1 A Pharma do que devia, informe o seu médico. Pode necessitar de assistência médica. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente uma quantidade excessiva de Rivastigmina 1 A Pharma tiveram enjoos (náuseas), vómitos, diarreia, pressão arterial elevada e alucinações. Podem também ocorrer batimento cardíaco lento e desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Rivastigmina 1 A Pharma
Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Rivastigmina 1 A Pharma aguarde e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestem em todas as pessoas.

Poderá ter efeitos indesejáveis com mais frequência quando inicia o seu medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis irão desaparecer gradualmente, assim que o seu organismo se habituar ao medicamento.

Muito frequentes (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Tonturas
- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vómitos, diarreia

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar
- Tremores ou confusão
- Diminuição do apetite
- Pesadelos

Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)
- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros (poderão afetar até 1 em 1000 pessoas)
- Dor no peito
- Erupção na pele, comichão
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros (poderão afetar até 1 em 10 000 pessoas)
- Pressão arterial elevada
- Infeções do trato urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Problemas com o ritmo cardíaco (ritmo cardíaco rápido ou lento)
- Hemorragia gastrointestinal (sangue nas fezes ou ao vomitar)
- Inflamação do pâncreas (os sinais incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de náuseas e vómitos)
- Os sinais da doença de Parkinson agravam-se ou desenvolvem-se sintomas semelhantes (rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
- Vómitos muito intensos que podem levar à rutura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vómitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento cardíaco irregular
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve a contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um dos lados)

Doentes com demência associada à doença de Parkinson
Estes doentes têm alguns efeitos indesejáveis com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos indesejáveis adicionais:

Muito frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Tremores
- Desmaio
- Queda acidental

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Agitação
- Ritmo cardíaco rápido e lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos e fraqueza muscular

Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)
- Batimento cardíaco irregular e controlo insuficiente dos movimentos

Outros efeitos indesejáveis observados com adesivos transdérmicos e que podem ocorrer durante o tratamento com as cápsulas duras:

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Febre
- Confusão grave
- Incontinência urinária (incapacidade de reter urina adequadamente)

Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)
- Hiperatividade (elevado nível de atividade, inquietação)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
- Reação alérgica no local onde o adesivo foi utilizado, como bolhas ou inflamação da pele

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência médica.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rivastigmina 1 a Pharma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Rivastigmina 1 A Pharma após o prazo de validade impresso no blister, no frasco e na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.
Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rivastigmina 1 A Pharma
- A substância ativa é a rivastigmina.
- Os outros componentes são: hipromelose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, gelatina, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e goma laca.

Cada cápsula de Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg contém 1,5 mg de rivastigmina.
Cada cápsula de Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg contém 3 mg de rivastigmina.
Cada cápsula de Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg contém 4,5 mg de rivastigmina.
Cada cápsula de Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg contém 6 mg de rivastigmina.

Qual o aspeto de Rivastigmina 1 A Pharma e conteúdo da embalagem
- Rivastigmina 1 A Pharma 1,5 mg cápsulas duras, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa e corpo amarelos, com a expressão "RIV 1,5 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

- Rivastigmina 1 A Pharma 3 mg cápsulas duras, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa e corpo cor de laranja, com a expressão "RIV 3 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

- Rivastigmina 1 A Pharma 4,5 mg cápsulas duras, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa e corpo vermelhos, com a expressão "RIV 4,5 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta branca.

- Rivastigmina 1 A Pharma 6 mg cápsulas duras, que contêm um pó esbranquiçado a ligeiramente amarelo, têm uma tampa vermelha e corpo cor de laranja, com a expressão "RIV 6 mg" impressa no corpo da cápsula com tinta vermelha.

As cápsulas estão acondicionadas em blister, disponíveis em três apresentações diferentes (28, 56 e 112 cápsulas), mas nem todas poderão estar disponíveis no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

Fabricante
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemanha

Salutas Pharma Gmbh
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97
Tel: +49 8024 908-3030
E-mail: medwiss@1apharma.com

България
България
Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland
Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland
Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
E-mail: info.danmark@sandoz.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich
Hexal GmbH
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Austria
Tel: +43 (0)1 480 56 03

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska
Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

España
Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble

Portugal
Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0

C/ Serrano Galvache Nº 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland
Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia
Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος
Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România
Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Phone: +40 21 310 44 30

Slovenija
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
E-mail: info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Este folheto foi revisto pela última vez em
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

Folheto informativo: Informação para o doente

Rivastigmina 1 A Pharma 2 mg/ml solução oral
rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é Rivastigmina 1 A Pharma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rivastigmina 1 A Pharma
3. Como tomar Rivastigmina 1 A Pharma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rivastigmina 1 A Pharma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivastigmina 1 A Pharma e para que é utilizado

A substância ativa de Rivastigmina 1 A Pharma é a rivastigmina.

Rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer ou demência devido à doença de Parkinson, determinadas células nervosas morrem no cérebro, resultando em baixos níveis do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite que as células nervosas comuniquem entre si). A rivastigmina bloqueia as enzimas que inibem a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Ao bloquear estas enzimas, a Rivastigmina 1 A Pharma permite que os níveis de acetilcolina aumentem no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer e da demência associada à doença de Parkinson.

Rivastigmina 1 A Pharma utiliza-se para o tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, um distúrbio cerebral progressivo que afeta gradualmente a memória, as capacidades intelectuais e o comportamento. As cápsulas e a solução oral podem também ser utilizadas para o tratamento de demência em doentes adultos com a doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rivastigmina 1 A Pharma

Não tome Rivastigmina 1 A Pharma
- se tem alergia à rivastigmina (a substância ativa da Rivastigmina 1 A Pharma) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver tido uma reação cutânea anterior sugestiva de dermatite alérgica de contacto com rivastigmina.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não tome Rivastigmina 1 A Pharma.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar Rivastigmina 1 A Pharma
- se tem ou tiver tido um problema de coração tal como batimento cardíaco irregular ou lento, prolongamento do intervalo QTc, história familiar de prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes* ou tiver um nível baixo de potássio ou magnésio no sangue.

- se tem ou tiver tido uma úlcera no estômago ativa.
- se tem ou tiver tido dificuldades na passagem da urina.
- se tem ou tiver tido convulsões.
- se tem ou tiver tido asma ou doença respiratória grave.
- se tem ou tiver tido a função renal comprometida.
- se tem ou tiver tido a função hepática comprometida.
- se sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vómitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vómitos ou a diarreia forem prolongados.

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico pode necessitar de o acompanhar mais regularmente enquanto está a tomar este medicamento.

Se não tomou Rivastigmina 1 A Pharma durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Crianças e adolescentes
Não existe qualquer utilização relevante de Rivastigmina 1 A Pharma na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Rivastigmina 1 A Pharma
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Rivastigmina 1 A Pharma não deve ser administrada simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Rivastigmina 1 A Pharma. Rivastigmina 1 A Pharma pode interferir com medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para o alívio de cólicas ou espasmos do estômago, para tratar a doença de Parkinson ou para prevenção do enjoo em viagem).

Rivastigmina 1 A Pharma não deve ser administrada simultaneamente com metoclopramida (um medicamento utilizado para aliviar ou prevenir as náuseas e os vómitos). Tomar os dois medicamentos em conjunto pode causar problemas, tais como rigidez dos membros e tremores nas mãos.

Em caso de ter de se submeter a cirurgia enquanto estiver a tomar Rivastigmina 1 A Pharma, informe o seu médico antes de lhe serem administrados anestésicos, porque Rivastigmina 1 A Pharma pode potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Proceder com cautela quando Rivastigmina 1 A Pharma é tomada juntamente com bloqueadores beta (medicamentos tais como o atenolol, utilizados para tratar a hipertensão, angina de peito e outros problemas do coração). Tomar os dois medicamentos juntos em conjunto pode causar problemas, tais como abrandamento do batimento cardíaco (bradicardia) que, por sua vez, pode causar desmaios ou perda de consciência.

Proceder com cautela quando Rivastigmine 1 A Pharma é tomada juntamente com outros medicamentos que podem afetar o ritmo cardíaco ou o sistema elétrico do seu coração (prolongamento do intervalo QT).

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se está grávida, o benefício da utilização de Rivastigmina 1 A Pharma deve ser avaliado relativamente a possíveis efeitos no feto. A Rivastigmina 1 A Pharma não deve ser tomada durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com Rivastigmina 1 A Pharma.

Condução de veículos e utilização de máquinas
O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos ou utilizar máquinas com segurança. Rivastigmina 1 A Pharma pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se se sentir tonto ou sonolento não conduza, não utilize máquinas, nem execute quaisquer tarefas que exijam a sua atenção.

Rivastigmina 1 A Pharma contém sal de benzoato e sódio

Este medicamento contém 1 mg de benzoato de sódio em cada ml de solução oral.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio em cada ml de solução oral, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Rivastigmina 1 A Pharma

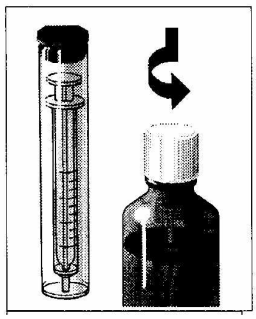
Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como iniciar o tratamento
O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Rivastigmina 1 A Pharma mais adequada para si.
- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada é de 6 mg (correspondendo a 3 ml) duas vezes ao dia.

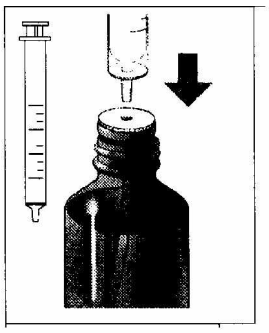
O seu médico irá verificar regularmente se o medicamento está a fazer efeito. O seu médico irá também monitorizar o seu peso durante o tratamento.
Se não tomou Rivastigmina 1 A Pharma durante mais do que três dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Ao tomar este medicamento
- Informe a pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Rivastigmina 1 A Pharma.
- Para beneficiar do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias.
- Tome Rivastigmina 1 A Pharma duas vezes por dia de manhã e à noite, com a comida.

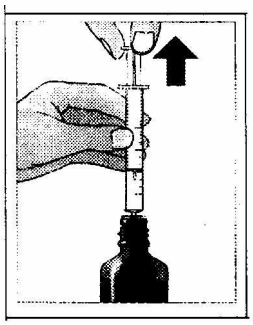
Como utilizar este medicamento



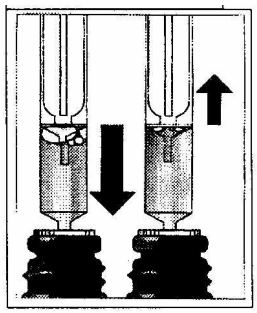
1. Preparação do frasco e da seringa
- Retire a seringa doseadora do seu estojo protetor.
- Para abrir o frasco empurre para baixo e rode o fecho resistente à abertura por crianças.



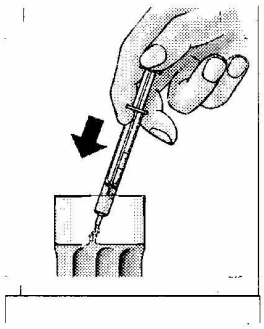
2. Introdução da seringa no frasco
- Introduza o adaptador bucal da seringa na abertura da rolha branca.



3. Enchimento da seringa
- Puxe o êmbolo para cima até ele atingir a marca correta da dose que lhe foi prescrita pelo médico.



4. Remoção de bolhas
- Empurre e puxe o êmbolo algumas vezes para expelir quaisquer bolhas grandes.
- A presença de algumas bolhas pequenas não tem importância e não afetará a sua dose.
- Verifique se a dose ainda é a correta.
- De seguida, retire a seringa do frasco.



5. Ao tomar o seu medicamento
- Ingira o seu medicamento diretamente da seringa.
- Pode também misturar o seu medicamento num pequeno copo com água. Agite e beba toda a mistura.

6. Após a utilização da seringa
- Limpe o exterior da seringa com um pano limpo.
- De seguida, volte a colocar a seringa no seu estojo protector.
- Feche o frasco usando o fecho resistente à abertura por crianças.

Se tomar mais Rivastigmina 1 A Pharma do que deveria
Se tomou acidentalmente mais Rivastigmina 1 A Pharma do que deveria, informe o seu médico. Pode necessitar de assistência médica. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente uma quantidade excessiva de Rivastigmina 1 A Pharma tiveram enjoos (náuseas), vómitos, diarreia, pressão arterial elevada e alucinações. Podem também ocorrer batimento cardíaco lento e desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Rivastigmina 1 A Pharma
Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Rivastigmina 1 A Pharma aguarde e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ter efeitos indesejáveis com mais frequência maior quando inicia a toma do seu medicamento ou quando a dose é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis vão desaparecendo lentamente à medida que o seu organismo se vai habituando ao medicamento.

Muito frequentes (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Tonturas
- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vómitos, diarreia

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar
- Tremores ou confusão
- Diminuição do apetite
- Pesadelos

Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)
- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros (poderão afetar até 1 em 1000 pessoas)
- Dor no peito
- Erupção cutânea, comichão
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros (poderão afetar até 1 em 10 000 pessoas)
- Pressão arterial elevada
- Infeções do trato urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Problemas com o batimento cardíaco tais como batimento cardíaco rápido ou lento
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Inflamação do pâncreas – os sintomas incluem dor forte na parte superior do estômago,

frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vómitos
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
- Vómitos muito intensos que podem levar à rutura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vómitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento cardíaco irregular
- Síndrome de Pisa (uma condição que envolve a contração muscular involuntária com flexão anormal do corpo e da cabeça para um dos lados)

Doentes com demência associada à doença de Parkinson
Estes doentes têm alguns efeitos indesejáveis com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos indesejáveis adicionais:

Muito frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Tremores
- Desmaio
- Queda acidental

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Ansiedade
- Agitação
- Ritmo cardíaco rápido e lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos e fraqueza muscular

Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)
- Batimento cardíaco irregular e controlo insuficiente dos movimentos

Outros efeitos indesejáveis observados com adesivos transdérmicos e que podem ocorrer durante o tratamento com a solução oral:

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)
- Febre
- Confusão grave
- Incontinência urinária (incapacidade de reter urina adequadamente)

Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)
- Hiperatividade (elevado nível de atividade, inquietação)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
- Reação alérgica no local onde o adesivo foi utilizado, como bolhas ou inflamação da pele

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência médica.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar

efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar rivastigmina 1 A Pharma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Rivastigmina 1 A Pharma após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar ou congelar.

Conservar na posição vertical.

Utilize Rivastigmina 1 A Pharma solução oral no prazo de 1 mês após a abertura do frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rivastigmina 1 A Pharma
- A substância ativa é a rivastigmina. Cada ml contém hidrogenotartarato de rivastigmina, que corresponde a 2 mg de rivastigmina base.
- Os outros componentes são: benzoato de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio, amarelo de quinoleína (E104) e água purificada.

Qual o aspeto de Rivastigmina 1 A Pharma e conteúdo da embalagem
Rivastigmina 1 A Pharma solução oral é fornecido como 50 ml ou 120 ml de uma solução límpida, de cor amarela (2 mg/ml de rivastigmina base) num frasco de vidro âmbar com tampa resistente à abertura por crianças, revestimento de esponja, um tubo imerso e uma peça para fixação deste tubo. A solução oral é embalada com uma seringa doseadora num tubo recipiente de plástico.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Alemanha

Fabricante
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemanha

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Espanha

Salutas Pharma Gmbh
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Tel: +49 8024 908-3030
E-mail: medwiss@1apharma.com

България
България
Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland
Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland
Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge @sandoz.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich
Österreich
Hexal GmbH
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: +43 (0)1 480 56 03

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska
Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

España
Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland
Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf+ 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia
Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος
Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A

Portugal
Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România
SC Sandoz S.R.L.
Str Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
Romania
Phone: +40 21 310 44 30

Slovenija
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Tanska/Danmark
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb

LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Este folheto foi revisto pela última vez em
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para rivastigmina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Com base em dados de literatura sugestivos de uma relação causal entre rivastigmina e pleurotótono, tendo sido relatada suspensão positiva e/ou reexposição, incluindo uma relação dose-efeito em alguns casos, e tendo em conta um potencial efeito de classe, recomenda-se alterar a informação sobre os medicamentos que contêm rivastigmina, de modo a incluir a reação adversa "pleurotótono" também conhecida como síndrome de Pisa.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a rivastigmina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) rivastigmina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.