

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada adesivo transdérmico liberta 4,6 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 4,15 cm² contém 7,17 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico

Adesivos retangulares, com aproximadamente 2,5 cm por 1,8 cm com cantos arredondados. Cada adesivo é constituído por uma combinação de um suporte removível, transparente com um corte para libertação, uma camada funcional contendo uma matriz adesiva (MA) e uma camada de suporte protetora. A camada de suporte é transparente a translúcida, rotulada com "ES" num padrão repetido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

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. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. Similarmente a qualquer tratamento iniciado em doentes com demência, a terapia com rivastigmina só deve ser iniciada se existir um cuidador disponível para administrar regularmente e monitorizar o tratamento.

Posologia

Adesivos transdérmicos	Taxas de libertação de Rivastigmina <i>in vivo</i> em 24 h
Rivastigmina 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmina 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmina 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* A autorização de introdução no mercado para a Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos não está atualmente disponível, no entanto, esta apresentação pode estar disponível através de outros titulares de autorização no mercado.

Dose inicial

O tratamento é iniciado com 4,6 mg/24 h.

Dose de manutenção

Se esta dose for bem tolerada de acordo com o médico assistente e após um período mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose diária

eficaz recomendada, e que deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico.

Aumento de dose

9,5 mg/24 h é a dose diária eficaz recomendada e deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico.

O benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado regularmente. A descontinuação deve ser ponderada caso deixe de existir evidência de efeito terapêutico com a dose ótima.

O tratamento deve ser interrompido temporariamente se forem observadas reações adversas gastrointestinais e até estas reações adversas estarem resolvidas. O tratamento com adesivos transdérmicos pode ser retomado com a mesma dose se o tratamento não for interrompido por mais de três dias. Caso contrário, o tratamento deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

A mudança de cápsulas ou de solução oral para adesivos transdérmicos

Com base na comparação da exposição entre a rivastigmina oral e transdérmica (ver secção 5.2), os doentes tratados com rivastigmina cápsulas ou solução oral podem ser transferidos para adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. da seguinte forma:

- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 3 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 6 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose fixa e bem tolerada de rivastigmina oral de 9 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h. Se a dose oral de 9 mg/dia não for fixa e bem tolerada, é recomendada a transferência para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 12 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h.

Após a transferência para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h, se estes forem bem tolerados após um mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose eficaz recomendada.

É recomendado aplicar o primeiro adesivo transdérmico no dia seguinte à última dose oral.

Populações especiais

- População pediátrica: Não existe utilização relevante de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.
- Doentes com peso corporal inferior a 50 kg: Deve ter-se precaução especial na titulação acima da dose eficaz recomendada de 9,5 mg/24 h em doentes com peso corporal inferior a 50 kg (ver secção 4.4). Eles podem ter mais reações adversas e serem mais suscetíveis de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.
- Compromisso hepático: Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso hepático. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações como observado nas formas orais, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).
- Compromisso renal: Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações como observado nas formas orais, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Os adesivos transdérmicos devem ser aplicados uma vez por dia na pele limpa, seca, sem pelo, intacta e saudável, na parte superior ou inferior das costas, na parte superior do braço ou tórax, num local em

que não sejam deslocados pela roupa justa. Não é recomendado aplicar o adesivo transdérmico na coxa ou no abdômen devido à diminuição da biodisponibilidade da rivastigmina que é observada quando o adesivo transdérmico é aplicado nessas áreas do corpo.

O adesivo transdérmico não deve ser aplicado na pele vermelha, irritada ou cortada. A reaplicação no mesmo local exato nos 14 dias seguintes deve ser evitada para minimizar o risco potencial de irritação cutânea.

Doentes e cuidadores devem ser instruídos sobre as instruções de administração importantes:

- O adesivo transdérmico do dia anterior deve ser removido antes da aplicação diária de um novo (ver secção 4.9).
- O adesivo transdérmico deve ser substituído por um novo após 24 horas. Apenas um adesivo transdérmico deve ser utilizado de cada vez (ver secção 4.9).
- O adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão até que os bordos estejam bem colados.
- Se o adesivo transdérmico cair, deve ser aplicado um novo para o resto do dia e depois deverá ser substituído à hora habitual do dia seguinte.
- O adesivo transdérmico pode ser utilizado em situações da vida diária, incluindo tomar banho e durante o tempo quente.
- O adesivo não deve ser exposto a qualquer fonte de calor externa (por ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.
- O adesivo transdérmico não deve ser cortado em pedaços.

4.3 Contraindicações

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa rivastigmina, a outros derivados 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 a gravidade das reações adversas geralmente aumenta com o aumento das doses, particularmente com alterações da dose. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

Má utilização do medicamento e erros de dosagem que resultam em sobredosagem

A má utilização do medicamento e erros de dosagem com rivastigmina adesivo transdérmico resultaram em reações adversas graves: alguns casos requereram hospitalização, e raramente conduziram à morte (ver secção 4.9). A maioria dos casos de má utilização do medicamento ou de erros de dosagem esteve relacionada com a não remoção do adesivo transdérmico anterior quando aplicado um novo e o uso de múltiplos adesivos transdérmicos em simultâneo. Os doentes e respetivos cuidadores devem ser instruídos acerca das instruções de administração importantes de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. adesivo transdérmico (ver secção 4.2).

Distúrbios gastrointestinais

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos 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 vômitos 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.

Perda de peso

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso enquanto tomam inibidores das colinesterases, incluindo rivastigmina. O peso dos doentes deve ser monitorizado durante a terapêutica com adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

Outras reações adversas

Tem de se ter cuidado quando se prescrevem adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. a:

- doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8);
- doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições porque a rivastigmina pode causar aumento das secreções gástricas (ver secção 4.8);
- doentes com predisposição para obstrução urinária e convulsões pois os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar estas doenças;
- doentes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Reações cutâneas no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Estas reacções não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reacções no local de aplicação se alastrem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reacção local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reacções 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 reacções de hirsensibilidade cutâneas disseminadas quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Outras advertências e precauções

A rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais.

O contacto com os olhos deve ser evitado depois de manusear os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. (ver secção 5.3). Devem ser lavadas as mãos com água e sabonete após remoção do adesivo transdérmico. Em caso de contacto com os olhos ou se estes ficarem vermelhos após manuseamento do adesivo transdérmico, lave imediatamente com água suficiente e procure aconselhamento médico se os sintomas não desaparecerem.

Populações especiais:

- Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reacções adversas e podem estar mais predispostos a interrupção devido a reacções adversas (ver secção 4.2). Titule cuidadosamente e monitorize para reacções adversas destes doentes (por ex: náuseas ou vómitos prolongados) e considere reduzir a dose de manutenção para o adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h caso estas reacções adversas apareçam.

- Compromisso hepático: em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2). Considere a utilização do adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h como dose inicial e **máxima** nestes doentes.
- Compromisso renal: em doentes com compromisso renal clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2). Considere a utilização do adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h como dose inicial e máxima nestes doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

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, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas e pode interferir com a atividade dos medicamentos anticolinérgicos.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina oral 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 oral de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina oral.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos usualmente, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensores que atuam centralmente, beta-bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, agentes inotrópicos, antianginosos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, estrogénios, analgésicos, benzodiazepinas e anti-histamínicos, não foi associada a uma alteração da cinética da rivastigmina nem a um aumento do risco de efeitos indesejáveis clinicamente relevantes.

Devido ao seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo mediado pela butirilcolinesterase de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deve 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 quaisquer efeitos sobre a fertilidade nem sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, exceto em doses relacionadas com toxicidade materna.

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 síncope ou

delírios. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Logo, em doentes com demência tratados com rivastigmina, a capacidade de continuar a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações cutâneas no local de aplicação (geralmente eritema ligeiro a moderado no local de aplicação) são as mais frequentes reações adversas observadas com a utilização de rivastigmina adesivo transdérmico. As reações adversas seguintes mais frequentes são de natureza gastrointestinal e incluem náuseas e vômitos.

As reações adversas na Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Resumo tabelado de reações adversas

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas em 854 doentes com demência de Alzheimer tratados em ensaios clínicos, aleatorizados com dupla ocultação, controlados por placebo e fármaco ativo, com rivastigmina adesivos transdérmicos, com a duração de 24-48 semanas e a partir de dados pós-comercialização.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Frequentes	Infeção urinária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia, diminuição do apetite
Pouco frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Ansiedade, depressão, delírios, agitação
Pouco frequentes	Agressividade
Desconhecido	Alucinações, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias, síncope, tonturas
Pouco frequentes	Hiperatividade psicomotora
Muito raros	Sintomas extrapiramidais
Desconhecido	Agravamento da doença de Parkinson, convulsões
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Bradicardia
Desconhecido	Bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular, taquicardia, síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Desconhecido	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal
Pouco frequentes	Úlcera gástrica
Desconhecido	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite, testes de função hepática elevados
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica, reações de

	hipersensibilidade cutânea disseminada
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Reações cutâneas no local de aplicação (ex: eritema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, edema no local de aplicação, dermatite no local de aplicação, irritação no local de aplicação), condições asténicas (ex: fadiga, astenia), pirexia, perda de peso
Raros	Queda

Descrição de reações adversas selecionadas

Quando foram utilizadas doses superiores a 13,3 mg/24 h no estudo controlado por placebo supracitado, foram observadas mais frequentemente insónias e insuficiência cardíaca, do que com 13,3 mg/24 h ou placebo, sugerindo uma relação dose-efeito. No entanto, estes acontecimentos não ocorreram com uma maior frequência com rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos do que com o placebo.

As seguintes reações adversas foram apenas observadas com rivastigmina cápsulas e solução oral e não nos ensaios clínicos com rivastigmina adesivos transdérmicos: sonolência, mal-estar, tremor, confusão, sudorese aumentada (frequentes); úlceras duodenais, *angina pectoris* (raros); hemorragia gastrointestinal (muito raros); alguns casos de vômitos graves foram associados a rutura esofágica (desconhecidos).

Irritação cutânea

No ensaio clínico de 24 semanas, em dupla ocultação, controlado por placebo, as reações cutâneas foram medidas, em cada visita, usando uma escala de classificação da irritação cutânea que classifica o grau de eritema, edema, escarificação, fissuras, prurido e cor/picada/queimadura no local de aplicação. O sintoma mais frequentemente observado foi o eritema, que desapareceu em 24 horas na maioria dos doentes. Num estudo de 24 semanas de dupla ocultação, os sintomas mais frequentemente observados (escala de classificação da irritação cutânea) com rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos foram eritema muito leve (21,8%), ligeiro (12,5%) ou moderado (6,5%) ou prurido muito leve (11,9%), ligeiro (7,3%) ou moderado (5,0%). Os sintomas graves mais frequentemente observados com rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos foram prurido (1,7%) e eritema (1,1%). A maioria das reações cutâneas ficou limitada ao local de aplicação e resultou em interrupção em apenas 2,4% dos doentes no grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos.

Num ensaio clínico de 48 semanas, controlado por comparador ativo, foram observados casos de irritação cutânea, capturados como reações adversas notificadas por doentes ou cuidadores. Os acontecimentos mais frequentes de irritação cutânea notificados durante as primeiras 24 semanas do período de dupla ocultação com rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos e rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos foram, respetivamente, eritema no local de aplicação (5,7% vs 4,6%) e prurido no local de aplicação (3,6% vs 2,8%). As percentagens diminuíram nos grupos de tratamento ao longo do tempo (>24 semanas) quer com rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos quer com rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos: eritema no local de aplicação (0,8% vs. 1,6%) e prurido no local de aplicação (0,4% vs. 1,2%), respetivamente. O prurido no local de aplicação conduziu, na fase de tratamento de dupla ocultação durante 48 semanas, à descontinuação de 1,1% de doentes de cada um dos grupos de tratamento. As reações cutâneas no local de aplicação foram principalmente de gravidade ligeira a moderada e foram classificadas como graves em menos de 2% dos doentes.

Não pode ser efetuada uma comparação direta da taxa de acontecimentos de irritação cutânea notificados em cada um destes estudos devido à diferença dos métodos de recolha de dados utilizados.

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 com rivastigmina oral não esteve associada a sinais nem a sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina. Quando ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos e diarreia, hipertensão ou alucinações. Devido ao conhecido efeito vagotónico dos inibidores da colinesterase sobre o ritmo cardíaco, podem também ocorrer bradicardia e/ou síncope. Num caso ocorreu a ingestão de 46 mg de rivastigmina oral; no seguimento da terapêutica de suporte, o doente recuperou completamente no intervalo de 24 horas. No contexto de pós-comercialização foi notificada sobredosagem com o adesivo transdérmico de rivastigmina resultante de má utilização/erros de dose (aplicação de vários adesivos transdérmicos simultaneamente). Os sintomas típicos notificados nestes casos são semelhantes aos observados em casos de sobredosagem associada às formulações orais de rivastigmina.

Tratamento

Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 3,4 horas e uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática todos os adesivos transdérmicos de rivastigmina sejam removidos imediatamente e não seja aplicado mais nenhum adesivo transdérmico nas 24 horas seguintes. Em situações de sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser administrado 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: psicoanaléuticos, 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.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, através da 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 oral 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 oral, foi semelhante à inibição da atividade da AChE.

Ensaio clínico na demência de Alzheimer

A eficácia dos adesivos transdérmicos de rivastigmina em doentes com demência de Alzheimer foi demonstrada num estudo principal de 24 semanas, com dupla ocultação, controlado com placebo e na sua extensão de fase aberta e num estudo de 48 semanas, em dupla ocultação e com comparador ativo.

Estudo controlado com placebo com duração de 24 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com placebo tinham uma pontuação de 10-20 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram aplicados em intervalos periódicos durante as 24 semanas de tratamento. Estes incluíram a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do cuidador) e a ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, uma avaliação, quantificada pelo cuidador, 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). Os resultados das 24 semanas para estes três instrumentos estão sumariados na Tabela 2.

Tabela 2

	Rivastigmina adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmina cápsulas 12 mg/dia N = 256	Placebo N = 282
ITT – população LOCF			
ADAS-Cog			
Valor basal médio ± DP	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor de p versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Valor médio ± DP	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valor de p versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Valor basal médio ± DP	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 versus placebo

ITT: Intenção de tratar; LOCF: Última observação realizada

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor basal como covariável. Uma variação negativa da ADAS-Cog indica melhoria. Uma variação positiva da ADCS-ADL indica melhoria.

² Baseado no teste CMH (*van Elteren Test*) bloqueado por país. Valores de ADCS-CGIC <4 indicam melhoria.

Na Tabela 3 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante do estudo de 24 semanas controlado com placebo. Neste estudo, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, ausência de agravamento na ADCS-CGIC e ausência de agravamento na ADCS-ADL.

Tabela 3

	Doentes com resposta clinicamente relevante (%)		
	Rivastigmina adesivos transdérmicos	Rivastigmina cápsulas 12 mg/dia	Placebo

ITT – população LOCF	9,5 mg/24 h N = 251	N = 256	N = 282
Pelo menos 4 pontos de melhoria na ADAS-Cog sem agravamento na ADCS-CGIC e ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valor de p versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

Os modelos compartimentais para os adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 sugeriram uma exposição similar à obtida com uma dose oral de 12 mg/dia.

Estudo controlado com comparador ativo com duração de 48 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com comparador ativo tinham uma pontuação inicial de 10-24 na escala MMSE. O estudo foi desenhado para comparar a eficácia do adesivo transdérmico de 13,3 mg/24 h em relação ao adesivo transdérmico de 9,5 mg/24 h durante 48 semanas na fase de tratamento em dupla ocultação em doentes com a doença de Alzheimer que demonstraram declínio funcional e cognitivo após um tratamento inicial de 24-48 semanas na sua extensão de fase aberta enquanto faziam a dose de manutenção de 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico. O declínio funcional foi avaliado pelo investigador e o declínio cognitivo foi definido como uma diminuição >2 pontos na escala MMSE em relação à última visita ou uma diminuição >3 pontos em relação ao valor inicial. A eficácia foi estabelecida através do uso da ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho) e da ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*) que avaliam atividades instrumentais que incluem gestão financeira, preparação de refeições, fazer compras, capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante e capacidade para ficar sozinho sem vigilância. Os resultados das 48 semanas para os dois instrumentos de avaliação estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

População/Visita		Rivastigmina 13.3 mg/24 h N = 265		Rivastigmina 9.5 mg/24 h N = 271		Rivastigmina 13.3 mg/24 h		Rivastigmina 9.5 mg/24 h	
		n	Média	n	Média	n		n	Média
ADAS-Cog									
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9				
	Valor	264	38,5	268	39,7				
	Alteração	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8				
	Valor	265	23,1	271	19,6				
	Alteração	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

IC – Intervalo de confiança.

DLSM –diferença de médias dos mínimos quadrados.

LOCF (*Last Observation Carried Forward*) – última observação realizada.

Pontuação ADAS-cog: uma diferença negativa no DLSM indica maior benefício com Rivastigmina 13.3 mg/24 h quando comparado com Rivastigmina 9.5 mg/24 h.

Pontuação ADCS-IADL: uma diferença positiva no DLSM indica maior benefício com Rivastigmina 13.3 mg/24 h quando comparado com Rivastigmina 9.5 mg/24 h.

N é o número de doentes com uma avaliação inicial (última avaliação na fase aberta inicial) e com pelo menos 1 avaliação pós-basal (para LOCF).

The DLSM, 95% CI, e o valor p são baseados no modelo ajustado ANCOVA (análise da covariância) para os países e pontuação basal ADAS-cog.

* $p < 0,05$

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão de resultados de estudos com rivastigmina em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da demência de Alzheimer (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da rivastigmina a partir dos adesivos transdérmicos de rivastigmina é lenta. Após a primeira dose são observadas concentrações plasmáticas detetáveis depois de um intervalo de 0,5-1 hora. A C_{max} é atingida após 10-16 horas. Depois do pico, as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante o restante período de aplicação de 24 horas. Com doses múltiplas (como no estado estacionário), depois do adesivo transdérmico prévio ser substituído por um novo, inicialmente as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante aproximadamente 40 minutos em média, até a absorção do novo adesivo transdérmico aplicado ser mais rápida do que a eliminação, e os níveis plasmáticos começam a aumentar até atingir um novo pico após aproximadamente 8 horas. No estado estacionário, os níveis mínimos são aproximadamente 50% dos níveis do pico, em contraste com a administração oral, onde as concentrações caem para zero virtual entre as doses. Apesar de menos pronunciado do que com a formulação oral, a exposição a rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta proporcionalmente com um fator de 2,6 e 4,9 quando se transfere de 4,6 mg/24 h para 9,5 mg/24 h e para 13,3 mg/24 h, respetivamente. O índice de flutuação (IF), uma medida da diferença relativa entre picos e concentrações mínimas ($C_{max} - C_{min}/C_{avg}$), foi de 0,58 para rivastigmina 4,6 mg/24 h adesivos transdérmicos, 0,77 para rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos e 0,72 para rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos, demonstrando uma flutuação muito menor entre as concentrações mínimas e pico do que com a formulação oral (IF=3,96 (6 mg/dia) e 4,15 (12 mg/dia)).

A dose de rivastigmina libertada do adesivo transdérmico em 24 horas (mg/24 h) não pode ser diretamente comparada à quantidade (mg) de rivastigmina contida numa cápsula no que diz respeito à concentração plasmática durante 24 horas.

Com uma dose única, a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos da rivastigmina (normalizados à dose/kg de peso corporal) foi de 43% (C_{max}) e de 49% (AUC_{0-24h}) após administração transdérmica versus 74% e 103%, respetivamente, depois da forma oral. A variabilidade interindividual no estado estacionário num estudo na demência de Alzheimer foi de 45% (C_{max}) e 43% (AUC_{0-24h}) após a utilização do adesivo transdérmico, e de 71% e 73%, respetivamente, depois da administração da forma oral.

Uma relação entre a exposição à substância ativa no estado estacionário (rivastigmina e metabolito NAP226-90) e o peso corporal foi observada nos doentes com demência de Alzheimer. Em comparação com um doente com um peso corporal de 65 kg, as concentrações de rivastigmina no estado estacionário num doente com um peso corporal de 35 kg serão aproximadamente o dobro, enquanto para um doente com um peso corporal de 100 kg, as concentrações serão aproximadamente metade. O efeito do peso corporal na exposição à substância ativa sugere que é necessária atenção especial aos doentes com peso corporal muito baixo durante a fase de titulação crescente (ver secção 4.4).

A exposição (AUC_{∞}) à rivastigmina (e ao metabolito NAP226-90) foi maior quando o adesivo transdérmico foi aplicado na parte superior das costas, tórax ou parte superior do braço e aproximadamente 20-30% menor quando aplicado no abdómen ou coxa.

Não ocorreu acumulação relevante de rivastigmina ou do metabolito NAP226-90 no plasma dos doentes com doença de Alzheimer, exceto nos níveis plasmáticos do segundo dia de terapêutica com o adesivo transdérmico que foram superiores aos do primeiro dia.

Distribuição

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

Biotransformação

A rivastigmina é rápida e extensamente metabolizada com um tempo de semivida de eliminação no plasma de aproximadamente 3,4 horas após a remoção do adesivo transdérmico. A eliminação foi limitada pela taxa de absorção (cinética *flip-flop*), o que explica o $t_{1/2}$ mais longo após a aplicação do adesivo transdérmico (3,4 h) *versus* administrações oral ou intravenosa (1,4 a 1,7 h). O metabolismo é primariamente por hidrólise mediada pela colinesterase, ao metabolito NAP226-90. *In vitro*, este metabolito apresenta inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%). Baseado na evidência dos estudos *in vitro* e em animais, as isoenzimas mais importantes do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A *clearance* plasmática total da rivastigmina foi de aproximadamente 130 litros/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 litros/h depois de uma dose intravenosa de 2,7 mg, o que é consistente com a farmacocinética não linear, sobreproporcional da rivastigmina devido à saturação da sua eliminação.

O rácio AUC_{∞} do metabolito/composto de origem foi aproximadamente de 0,7 após a aplicação do adesivo transdérmico *versus* 3,5 depois da administração oral, indicando que ocorreu muito menos metabolismo após aplicação na derme comparando com o tratamento oral. É formado menos NAP226-90 depois da aplicação do adesivo transdérmico, presumivelmente devido à ausência de metabolismo pré-sistêmico (efeito de primeira passagem no fígado), em contraste com a administração oral.

Eliminação

É encontrada rivastigmina não alterada em quantidades vestigiais na urina; a excreção renal dos metabolitos é a mais importante via de eliminação após a administração do adesivo transdérmico. Após a administração de ^{14}C -rivastigmina oral, a eliminação renal foi rápida e praticamente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes.

População idosa

A idade não tem impacto na exposição à rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer tratados com adesivos transdérmicos de rivastigmina.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos com adesivos transdérmicos de rivastigmina em doentes com compromisso hepático. Após administração oral, a C_{max} de rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC da rivastigmina foi mais de duas vezes superior em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com adesivos transdérmicos de rivastigmina em indivíduos com compromisso renal. Após administração oral, a C_{max} e a AUC da rivastigmina foram mais de duas vezes superiores em doentes com doença de Alzheimer com compromisso renal moderado comparado com indivíduos saudáveis; no entanto, não existiram alterações na C_{max} e AUC da rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por administração repetida oral e tópica em ratinhos, ratos, coelhos, cães e porcos anões apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. As doses orais e tópicas utilizadas em estudos animais foram limitadas 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 superior à exposição clínica previsível. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo.

Não se encontrou evidência de carcinogenicidade nos estudos orais e tópicos em ratinhos e num estudo oral em ratos na dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e aos seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à exposição em humanos com as doses máximas de cápsulas e adesivos transdérmicos de rivastigmina.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas de ratos e coelhos grávidas não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Não foram realizados estudos específicos na derme de fêmeas grávidas.

Os adesivos transdérmicos de rivastigmina não foram fototóxicos. Noutros estudos de toxicidade na derme foi observado um ligeiro efeito irritante na pele dos animais de laboratório, incluindo controlos. Esta situação pode indicar que os adesivos transdérmicos de rivastigmina podem potencialmente induzir um eritema ligeiro nos doentes. Quando administrada nos olhos de coelhos, nos estudos de irritação ocular primária, a rivastigmina causou vermelhidão e edema da conjuntiva, opacidade da córnea e miose que persistiu por 7 dias. Logo os doentes/prestadores de cuidados devem evitar o contacto com os olhos depois de manusear o adesivo transdérmico (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Camada de suporte:

- Poliéster e acetato de etilvinilo

Matriz adesiva:

- Adesivo de copolímero de acrilato
- Miristato de isopropilo

Camada de libertação:

- Poliéster

6.2 Incompatibilidades

Para prevenir a interferência com as propriedades adesivas do adesivo transdérmico, não devem ser aplicados cremes, loções ou pós na área da pele onde o medicamento irá ser aplicado.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Natureza e conteúdo do recipiente

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas seladas por termosoldagem de papel/alumínio/ laminado de copolímero de acrilonitrilo-metacrilato. Uma saqueta contém um adesivo transdérmico.

As embalagens disponíveis contêm 7, 30, 60 e 90 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os adesivos transdérmicos usados devem ser dobrados a meio, com o lado adesivo para dentro, colocados na saqueta original e eliminados seguramente e fora do alcance e da vista das crianças. Os adesivos transdérmicos usados e não usados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

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

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

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

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 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada adesivo transdérmico liberta 9,5 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 8,3 cm² contém 14,33 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico

Adesivos retangulares, com aproximadamente 3,5 cm por 2,6 cm, com cantos arredondados. Cada adesivo é constituído por uma combinação de um suporte removível, transparente com um corte para libertação, uma camada funcional contendo uma matriz adesiva (MA) e uma camada de suporte protetora. A camada de suporte é transparente a translúcida, rotulada com "R10", num padrão repetido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

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. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. Similarmente a qualquer tratamento iniciado em doentes com demência, a terapia com rivastigmina só deve ser iniciada se existir um cuidador disponível para administrar regularmente e monitorizar o tratamento.

Posologia

Adesivos transdérmicos	Taxas de libertação de Rivastigmina <i>in vivo</i> em 24 h
Rivastigmina 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmina 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmina 13,3 mg/24 h*	13,3 mg

* A autorização de introdução no mercado para a Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos não está atualmente disponível, no entanto, esta apresentação pode estar disponível através de outros titulares de autorização no mercado.

Dose inicial

O tratamento é iniciado com 4,6 mg/24 h.

Dose de manutenção

Se esta dose for bem tolerada de acordo com o médico assistente e após um período mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose diária eficaz recomendada, e que deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício

terapêutico.

Aumento de dose

9,5 mg/24 h é a dose diária eficaz recomendada e deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico.

O benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado regularmente. A descontinuação deve ser ponderada caso deixe de existir evidência de efeito terapêutico com a dose ótima.

O tratamento deve ser interrompido temporariamente se forem observadas reações adversas gastrointestinais e até estas reações adversas estarem resolvidas. O tratamento com adesivos transdérmicos pode ser retomado com a mesma dose se o tratamento não for interrompido por mais de três dias. Caso contrário, o tratamento deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

A mudança de cápsulas ou de solução oral para adesivos transdérmicos

Com base na comparação da exposição entre a rivastigmina oral e transdérmica (ver secção 5.2), os doentes tratados com rivastigmina cápsulas ou solução oral podem ser transferidos para adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. da seguinte forma:

- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 3 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 6 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose fixa e bem tolerada de rivastigmina oral de 9 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h. Se a dose oral de 9 mg/dia não for fixa e bem tolerada, é recomendada a transferência para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 12 mg/dia pode ser transferido para adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h.

Após a transferência para adesivos transdérmicos 4,6 mg/24 h, se estes forem bem tolerados após um mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose eficaz recomendada.

É recomendado aplicar o primeiro adesivo transdérmico no dia seguinte à última dose oral.

Populações especiais

- População pediátrica: Não existe utilização relevante de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.
- Doentes com peso corporal inferior a 50 kg: Deve ter-se precaução especial na titulação acima da dose eficaz recomendada de 9,5 mg/24 h em doentes com peso corporal inferior a 50 kg (ver secção 4.4). Eles podem ter mais reações adversas e serem mais suscetíveis de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.
- Compromisso hepático: Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso hepático. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações como observado nas formas orais, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).
- Compromisso renal: Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal. Porém, devido ao aumento da exposição nestas populações como observado nas formas orais, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Os adesivos transdérmicos devem ser aplicados uma vez por dia na pele limpa, seca, sem pelo, intacta e saudável, na parte superior ou inferior das costas, na parte superior do braço ou tórax, num local em que não sejam deslocados pela roupa justa. Não é recomendado aplicar o adesivo transdérmico na

coxa ou no abdómen devido à diminuição da biodisponibilidade da rivastigmina que é observada quando o adesivo transdérmico é aplicado nessas áreas do corpo.

O adesivo transdérmico não deve ser aplicado na pele vermelha, irritada ou cortada. A reaplicação no mesmo local exato nos 14 dias seguintes deve ser evitada para minimizar o risco potencial de irritação cutânea.

Doentes e cuidadores devem ser instruídos sobre as instruções de administração importantes:

- O adesivo transdérmico do dia anterior deve ser removido antes da aplicação diária de um novo (ver secção 4.9).
- O adesivo transdérmico deve ser substituído por um novo após 24 horas. Apenas um adesivo transdérmico deve ser utilizado de cada vez (ver secção 4.9).
- O adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão até que os bordos estejam bem colados.
- Se o adesivo transdérmico cair, deve ser aplicado um novo para o resto do dia e depois deverá ser substituído à hora habitual do dia seguinte.
- O adesivo transdérmico pode ser utilizado em situações da vida diária, incluindo tomar banho e durante o tempo quente.
- O adesivo não deve ser exposto a qualquer fonte de calor externa (por ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.
- O adesivo transdérmico não deve ser cortado em pedaços.

4.3 Contraindicações

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa rivastigmina, a outros derivados 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 a gravidade das reações adversas geralmente aumenta com o aumento das doses, particularmente com alterações da dose. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

Má utilização do medicamento e erros de dosagem que resultam em sobredosagem.

A má utilização do medicamento e erros de dosagem com rivastigmina adesivo transdérmico resultaram em reações adversas graves: alguns casos requereram hospitalização, e raramente conduziram à morte (ver secção 4.9). A maioria dos casos de má utilização do medicamento ou de erros de dosagem esteve relacionada com a não remoção do adesivo transdérmico anterior quando aplicado um novo e o uso de múltiplos adesivos transdérmicos em simultâneo. Os doentes e respetivos cuidadores devem ser instruídos acerca das instruções de administração importantes de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. adesivo transdérmico (ver secção 4.2).

Distúrbios gastrointestinais

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.

Perda de peso

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso enquanto tomam inibidores das colinesterases, incluindo rivastigmina. O peso dos doentes deve ser monitorizado durante a terapêutica com adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

Outras reações adversas

Tem de se ter cuidado quando se prescrevem adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. a:

- doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8);
- doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições porque a rivastigmina pode causar aumento das secreções gástricas (ver secção 4.8);
- doentes com predisposição para obstrução urinária e convulsões pois os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar estas doenças;
- doentes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Reações cutâneas no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o adesivo transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Estas reacções não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do adesivo transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reacções no local de aplicação se alastrem para além da área do adesivo transdérmico, se existir evidência de uma reacção local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do adesivo transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reacções 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 reacções de hirsensibilidade cutâneas disseminadas quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Outras advertências e precauções

A rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais.

O contacto com os olhos deve ser evitado depois de manusear os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. (ver secção 5.3). Devem ser lavadas as mãos com água e sabonete após remoção do adesivo transdérmico. Em caso de contacto com os olhos ou se estes ficarem vermelhos após manuseamento do adesivo transdérmico, lave imediatamente com água suficiente e procure aconselhamento médico se os sintomas não desaparecerem.

Populações especiais:

- Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reacções adversas e podem estar mais predispostos a interrupção devido a reacções adversas (ver secção 4.2). Titule cuidadosamente e monitorize para reacções adversas destes doentes (por ex: náuseas ou vómitos prolongados) e considere reduzir a dose de manutenção para o adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h caso estas reacções adversas apareçam.

- Compromisso hepático: em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2). Considere a utilização do adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h como dose inicial e **máxima** nestes doentes.
- Compromisso renal: em doentes com compromisso renal clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2). Considere a utilização do adesivo transdérmico de 4,6 mg/24 h como dose inicial e máxima nestes doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

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, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas e pode interferir com a atividade dos medicamentos anticolinérgicos.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina oral 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 oral de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina oral.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos usualmente, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensores que atuam centralmente, beta-bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, agentes inotrópicos, antianginosos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, estrogénios, analgésicos, benzodiazepinas e anti-histamínicos, não foi associada a uma alteração da cinética da rivastigmina nem a um aumento do risco de efeitos indesejáveis clinicamente relevantes.

Devido ao seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo mediado pela butirilcolinesterase de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deve 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 quaisquer efeitos sobre a fertilidade nem sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, exceto em doses relacionadas com toxicidade materna.

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 síncope ou

delírios. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Logo, em doentes com demência tratados com rivastigmina, a capacidade de continuar a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações cutâneas no local de aplicação (geralmente eritema ligeiro a moderado no local de aplicação) são as mais frequentes reações adversas observadas com a utilização de rivastigmina adesivo transdérmico. As reações adversas seguintes mais frequentes são de natureza gastrointestinal e incluem náuseas e vômitos.

As reações adversas na Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Resumo tabelado de reações adversas

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas em 854 doentes com demência de Alzheimer tratados em ensaios clínicos, aleatorizados com dupla ocultação, controlados por placebo e fármaco ativo, com rivastigmina adesivos transdérmicos, com a duração de 24-48 semanas e a partir de dados pós-comercialização.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Frequentes	Infeção urinária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia, diminuição do apetite
Pouco frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Ansiedade, depressão, delírios, agitação
Pouco frequentes	Agressividade
Desconhecido	Alucinações, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias, síncope, tonturas
Pouco frequentes	Hiperatividade psicomotora
Muito raros	Sintomas extrapiramidais
Desconhecido	Agravamento da doença de Parkinson, convulsões
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Bradicardia
Desconhecido	Bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular, taquicardia, síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Desconhecido	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal
Pouco frequentes	Úlcera gástrica
Desconhecido	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite, testes de função hepática elevados
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica, reações de

	hipersensibilidade cutânea disseminada
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Reações cutâneas no local de aplicação (ex: eritema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, edema no local de aplicação, dermatite no local de aplicação, irritação no local de aplicação), condições asténicas (ex: fadiga, astenia), pirexia, perda de peso
Raros	Queda

Descrição de reações adversas selecionadas

Quando foram utilizadas doses superiores a 13,3 mg/24 h no estudo controlado por placebo supracitado, foram observadas mais frequentemente insónias e insuficiência cardíaca, do que com 13,3 mg/24 h ou placebo, sugerindo uma relação dose-efeito. No entanto, estes acontecimentos não ocorreram com uma maior frequência com rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos do que com o placebo.

As seguintes reações adversas foram apenas observadas com rivastigmina cápsulas e solução oral e não nos ensaios clínicos com rivastigmina adesivos transdérmicos: sonolência, mal-estar, tremor, confusão, sudorese aumentada (frequentes); úlceras duodenais, *angina pectoris* (raros); hemorragia gastrointestinal (muito raros); alguns casos de vômitos graves foram associados a rutura esofágica (desconhecidos).

Irritação cutânea

No ensaio clínico de 24 semanas, em dupla ocultação, controlado por placebo, as reações cutâneas foram medidas, em cada visita, usando uma escala de classificação da irritação cutânea que classifica o grau de eritema, edema, escarificação, fissuras, prurido e cor/picada/queimadura no local de aplicação. O sintoma mais frequentemente observado foi o eritema, que desapareceu em 24 horas na maioria dos doentes. Num estudo de 24 semanas de dupla ocultação, os sintomas mais frequentemente observados (escala de classificação da irritação cutânea) com rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos foram eritema muito leve (21,8%), ligeiro (12,5%) ou moderado (6,5%) ou prurido muito leve (11,9%), ligeiro (7,3%) ou moderado (5,0%). Os sintomas graves mais frequentemente observados com rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos foram prurido (1,7%) e eritema (1,1%). A maioria das reações cutâneas ficou limitada ao local de aplicação e resultou em interrupção em apenas 2,4% dos doentes no grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos.

Num ensaio clínico de 48 semanas, controlado por comparador ativo, foram observados casos de irritação cutânea, capturados como reações adversas notificadas por doentes ou cuidadores. Os acontecimentos mais frequentes de irritação cutânea notificados durante as primeiras 24 semanas do período de dupla ocultação com rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos e rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos foram, respetivamente, eritema no local de aplicação (5,7% vs 4,6%) e prurido no local de aplicação (3,6% vs 2,8%). As percentagens diminuíram nos grupos de tratamento ao longo do tempo (>24 semanas) quer com rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos quer com rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos: eritema no local de aplicação (0,8% vs. 1,6%) e prurido no local de aplicação (0,4% vs. 1,2%), respetivamente. O prurido no local de aplicação conduziu, na fase de tratamento de dupla ocultação durante 48 semanas, à descontinuação de 1,1% de doentes de cada um dos grupos de tratamento. As reações cutâneas no local de aplicação foram principalmente de gravidade ligeira a moderada e foram classificadas como graves em menos de 2% dos doentes.

Não pode ser efetuada uma comparação direta da taxa de acontecimentos de irritação cutânea notificados em cada um destes estudos devido à diferença dos métodos de recolha de dados utilizados.

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 com rivastigmina oral não esteve associada a sinais nem a sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina. Quando ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos e diarreia, hipertensão ou alucinações. Devido ao conhecido efeito vagotónico dos inibidores da colinesterase sobre o ritmo cardíaco, podem também ocorrer bradicardia e/ou síncope. Num caso ocorreu a ingestão de 46 mg de rivastigmina oral; no seguimento da terapêutica de suporte, o doente recuperou completamente no intervalo de 24 horas. No contexto de pós-comercialização foi notificada sobredosagem com o adesivo transdérmico de rivastigmina resultante de má utilização/erros de dose (aplicação de vários adesivos transdérmicos simultaneamente). Os sintomas típicos notificados nestes casos são semelhantes aos observados em casos de sobredosagem associada às formulações orais de rivastigmina.

Tratamento

Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 3,4 horas e uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática todos os adesivos transdérmicos de rivastigmina sejam removidos imediatamente e não seja aplicado mais nenhum adesivo transdérmico nas 24 horas seguintes. Em situações de sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser administrado 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: psicoanaléuticos, 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.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, através da 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 oral 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 oral, foi semelhante à inibição da atividade da AChE.

Ensaio clínico na demência de Alzheimer

A eficácia dos adesivos transdérmicos de rivastigmina em doentes com demência de Alzheimer foi demonstrada num estudo principal de 24 semanas, com dupla ocultação, controlado com placebo e na sua extensão de fase aberta e num estudo de 48 semanas, em dupla ocultação e com comparador ativo.

Estudo controlado com placebo com duração de 24 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com placebo tinham uma pontuação de 10-20 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*). A eficácia foi estabelecida pelo uso de instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram aplicados em intervalos periódicos durante as 24 semanas de tratamento. Estes incluíram a ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho), a ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do cuidador) e a ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, uma avaliação, quantificada pelo cuidador, 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). Os resultados das 24 semanas para estes três instrumentos estão sumariados na Tabela 2.

Tabela 2

	Rivastigmina adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmina cápsulas 12 mg/dia N = 256	Placebo N = 282
ITT – população LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Valor basal médio ± DP	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor de p versus placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Valor médio ± DP	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valor de p versus placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Valor basal médio ± DP	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p versus placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 versus placebo

ITT: Intenção de tratar; LOCF: Última observação realizada

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor basal como covariável. Uma variação negativa da ADAS-Cog indica melhoria. Uma variação positiva da ADCS-ADL indica melhoria.

² Baseado no teste CMH (*van Elteren Test*) bloqueado por país. Valores de ADCS-CGIC <4 indicam melhoria.

Na Tabela 3 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante do estudo de 24 semanas controlado com placebo. Neste estudo, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, ausência de agravamento na ADCS-CGIC e ausência de agravamento na ADCS-ADL.

Tabela 3

	Doentes com resposta clinicamente relevante (%)		
	Rivastigmina adesivos transdérmicos	Rivastigmina cápsulas 12 mg/dia	Placebo

ITT – população LOCF	9,5 mg/24 h N = 251	N = 256	N = 282
Pelo menos 4 pontos de melhoria na ADAS-Cog sem agravamento na ADCS-CGIC e ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valor de p versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

Os modelos compartimentais para os adesivos transdérmicos 9,5 mg/24 sugeriram uma exposição similar à obtida com uma dose oral de 12 mg/dia.

Estudo controlado com comparador ativo com duração de 48 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com comparador ativo tinham uma pontuação inicial de 10-24 na escala MMSE. O estudo foi desenhado para comparar a eficácia do adesivo transdérmico de 13,3 mg/24 h em relação ao adesivo transdérmico de 9,5 mg/24 h durante 48 semanas na fase de tratamento em dupla ocultação em doentes com a doença de Alzheimer que demonstraram declínio funcional e cognitivo após um tratamento inicial de 24-48 semanas na sua extensão de fase aberta enquanto faziam a dose de manutenção de 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico. O declínio funcional foi avaliado pelo investigador e o declínio cognitivo foi definido como uma diminuição >2 pontos na escala MMSE em relação à última visita ou uma diminuição >3 pontos em relação ao valor inicial. A eficácia foi estabelecida através do uso da ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, uma medida de cognição baseada no desempenho) e da ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*) que avaliam atividades instrumentais que incluem gestão financeira, preparação de refeições, fazer compras, capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante e capacidade para ficar sozinho sem vigilância. Os resultados das 48 semanas para os dois instrumentos de avaliação estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

População/Visita		Rivastigmina 13.3 mg/24 h N = 265		Rivastigmina 9.5 mg/24 h N = 271		Rivastigmina 13.3 mg/24 h		Rivastigmina a 9.5 mg/24 h		
		n	Média	n	Média	n		Média		
ADAS-Cog										
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9					
	Valor	Value	264	38,5	268	39,7				
	Alteração	Change	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL										
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8					
	Valor	Value	265	23,1	271	19,6				
	Alteração	Change	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

IC – Intervalo de confiança.

DLSM –diferença de médias dos mínimos quadrados.

LOCF (*Last Observation Carried Forward*) – última observação realizada.

Pontuação ADAS-cog: uma diferença negativa no DLSM indica maior benefício com Rivastigmina 13.3 mg/24 h quando comparado com Rivastigmina 9.5 mg/24 h.

Pontuação ADCS-IADL: uma diferença positiva no DLSM indica maior benefício com Rivastigmina 13.3 mg/24 h quando comparado com Rivastigmina 9.5 mg/24 h.

N é o número de doentes com uma avaliação inicial (última avaliação na fase aberta inicial) e com pelo menos 1 avaliação pós-basal (para LOCF).

The DLSM, 95% CI, e o valor p são baseados no modelo ajustado ANCOVA (análise da covariância) para os países e pontuação basal ADAS-cog.

* $p < 0,05$

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rivastigmina em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da demência de Alzheimer (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da rivastigmina a partir dos adesivos transdérmicos de rivastigmina é lenta. Após a primeira dose são observadas concentrações plasmáticas detetáveis depois de um intervalo de 0,5-1 hora. A C_{max} é atingida após 10-16 horas. Depois do pico, as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante o restante período de aplicação de 24 horas. Com doses múltiplas (como no estado estacionário), depois do adesivo transdérmico prévio ser substituído por um novo, inicialmente as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante aproximadamente 40 minutos em média, até a absorção do novo adesivo transdérmico aplicado ser mais rápida do que a eliminação, e os níveis plasmáticos começam a aumentar até atingir um novo pico após aproximadamente 8 horas. No estado estacionário, os níveis mínimos são aproximadamente 50% dos níveis do pico, em contraste com a administração oral, onde as concentrações caem para zero virtual entre as doses. Apesar de menos pronunciado do que com a formulação oral, a exposição a rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta proporcionalmente com um fator de 2,6 e 4,9 quando se transfere de 4,6 mg/24 h para 9,5 mg/24 h e para 13,3 mg/24 h, respetivamente. O índice de flutuação (IF), uma medida da diferença relativa entre picos e concentrações mínimas ($C_{max} - C_{min}/C_{avg}$), foi de 0,58 para rivastigmina 4,6 mg/24 h adesivos transdérmicos, 0,77 para rivastigmina 9,5 mg/24 h adesivos transdérmicos e 0,72 para rivastigmina 13,3 mg/24 h adesivos transdérmicos, demonstrando uma flutuação muito menor entre as concentrações mínimas e pico do que com a formulação oral (IF=3,96 (6 mg/dia) e 4,15 (12 mg/dia)).

A dose de rivastigmina libertada do adesivo transdérmico em 24 horas (mg/24 h) não pode ser diretamente comparada à quantidade (mg) de rivastigmina contida numa cápsula no que diz respeito à concentração plasmática durante 24 horas.

Com uma dose única, a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos da rivastigmina (normalizados à dose/kg de peso corporal) foi de 43% (C_{max}) e de 49% (AUC_{0-24h}) após administração transdérmica versus 74% e 103%, respetivamente, depois da forma oral. A variabilidade interindividual no estado estacionário num estudo na demência de Alzheimer foi de 45% (C_{max}) e 43% (AUC_{0-24h}) após a utilização do adesivo transdérmico, e de 71% e 73%, respetivamente, depois da administração da forma oral.

Uma relação entre a exposição à substância ativa no estado estacionário (rivastigmina e metabolito NAP226-90) e o peso corporal foi observada nos doentes com demência de Alzheimer. Em comparação com um doente com um peso corporal de 65 kg, as concentrações de rivastigmina no estado estacionário num doente com um peso corporal de 35 kg serão aproximadamente o dobro, enquanto para um doente com um peso corporal de 100 kg, as concentrações serão aproximadamente metade. O efeito do peso corporal na exposição à substância ativa sugere que é necessária atenção especial aos doentes com peso corporal muito baixo durante a fase de titulação crescente (ver secção 4.4).

A exposição (AUC_{∞}) à rivastigmina (e ao metabolito NAP226-90) foi maior quando o adesivo transdérmico foi aplicado na parte superior das costas, tórax ou parte superior do braço e aproximadamente 20-30% menor quando aplicado no abdómen ou coxa.

Não ocorreu acumulação relevante de rivastigmina ou do metabolito NAP226-90 no plasma dos doentes com doença de Alzheimer, exceto nos níveis plasmáticos do segundo dia de terapêutica com o adesivo transdérmico que foram superiores aos do primeiro dia.

Distribuição

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

Biotransformação

A rivastigmina é rápida e extensamente metabolizada com um tempo de semivida de eliminação no plasma de aproximadamente 3,4 horas após a remoção do adesivo transdérmico. A eliminação foi limitada pela taxa de absorção (cinética *flip-flop*), o que explica o $t_{1/2}$ mais longo após a aplicação do adesivo transdérmico (3,4 h) *versus* administrações oral ou intravenosa (1,4 a 1,7 h). O metabolismo é primariamente por hidrólise mediada pela colinesterase, ao metabolito NAP226-90. *In vitro*, este metabolito apresenta inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%). Baseado na evidência dos estudos *in vitro* e em animais, as isoenzimas mais importantes do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A *clearance* plasmática total da rivastigmina foi de aproximadamente 130 litros/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 litros/h depois de uma dose intravenosa de 2,7 mg, o que é consistente com a farmacocinética não linear, sobreproporcional da rivastigmina devido à saturação da sua eliminação.

O rácio AUC_{∞} do metabolito/composto de origem foi aproximadamente de 0,7 após a aplicação do adesivo transdérmico *versus* 3,5 depois da administração oral, indicando que ocorreu muito menos metabolismo após aplicação na derme comparando com o tratamento oral. É formado menos NAP226-90 depois da aplicação do adesivo transdérmico, presumivelmente devido à ausência de metabolismo pré-sistêmico (efeito de primeira passagem no fígado), em contraste com a administração oral.

Eliminação

É encontrada rivastigmina não alterada em quantidades vestigiais na urina; a excreção renal dos metabolitos é a mais importante via de eliminação após a administração do adesivo transdérmico. Após a administração de ^{14}C -rivastigmina oral, a eliminação renal foi rápida e praticamente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes.

População idosa

A idade não tem impacto na exposição à rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer tratados com adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos com adesivos transdérmicos de rivastigmina em doentes com compromisso hepático. Após administração oral, a C_{max} de rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC da rivastigmina foi mais de duas vezes superior em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com adesivos transdérmicos de rivastigmina em indivíduos com compromisso renal. Após administração oral, a C_{max} e a AUC da rivastigmina foram mais de duas vezes superiores em doentes com doença de Alzheimer com compromisso renal moderado comparado com indivíduos saudáveis; no entanto, não existiram alterações na C_{max} e AUC da rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por administração repetida oral e tópica em ratinhos, ratos, coelhos, cães e porcos anões apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. As doses orais e tópicas utilizadas em estudos animais foram limitadas 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 superior à exposição clínica previsível. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo.

Não se encontrou evidência de carcinogenicidade nos estudos orais e tópicos em ratinhos e num estudo oral em ratos na dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e aos seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à exposição em humanos com as doses máximas de cápsulas e adesivos transdérmicos de rivastigmina.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas de ratos e coelhos grávidas não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Não foram realizados estudos específicos na derme de fêmeas grávidas.

Os adesivos transdérmicos de rivastigmina não foram fototóxicos. Noutros estudos de toxicidade na derme foi observado um ligeiro efeito irritante na pele dos animais de laboratório, incluindo controlos. Esta situação pode indicar que os adesivos transdérmicos de rivastigmina podem potencialmente induzir um eritema ligeiro nos doentes. Quando administrada nos olhos de coelhos, nos estudos de irritação ocular primária, a rivastigmina causou vermelhidão e edema da conjuntiva, opacidade da córnea e miose que persistiu por 7 dias. Logo os doentes/prestadores de cuidados devem evitar o contacto com os olhos depois de manusear o adesivo transdérmico (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Camada de suporte:

- Poliéster e acetato de etilvinilo

Matriz adesiva:

- Adesivo de copolímero de acrilato
- Miristato de isopropilo

Camada de libertação:

- Poliéster

6.2 Incompatibilidades

Para prevenir a interferência com as propriedades adesivas do adesivo transdérmico, não devem ser aplicados cremes, loções ou pós na área da pele onde o medicamento irá ser aplicado.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Natureza e conteúdo do recipiente

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas seladas por termosoldagem de papel/alumínio/ laminado de copolímero de acrilonitrilo-metacrilato. Uma saqueta contém um adesivo transdérmico.

As embalagens disponíveis contêm 7, 30, 60 e 90 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os adesivos transdérmicos usados devem ser dobrados a meio, com o lado adesivo para dentro, colocados na saqueta original e eliminados seguramente e fora do alcance e da vista das crianças. Os adesivos transdérmicos usados e não usados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

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

EU/1/14/911/005
EU/1/14/911/006
EU/1/14/911/007
EU/1/14/911/008

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

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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Bélgica

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

No momento da concessão da Autorização de Introdução no Mercado, não é requerida a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento. Não obstante, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento caso o medicamento esteja incluído na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• 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 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).

Quando a apresentação de um PSUR coincidir com a atualização de um PGR, ambos devem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O TAIM deve assegurar que, após discussões e acordo com a Autoridade Nacional Competente em cada Estado Membro onde Rivastigmina 3M Health Care Ltd é comercializado, no lançamento e após lançamento do adesivo transdérmico, todos os médicos que venham a prescrever Rivastigmina 3M Health Care Ltd recebam o material informativo contendo os elementos seguintes:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Cartão de memória do doente
- Instruções a fornecer ao doente e prestador de cuidados de saúde com o cartão de memória do doente

O cartão de memória do doente deve conter as mensagens-chave seguintes:

- Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar UM novo adesivo transdérmico.
- Apenas um adesivo transdérmico por dia.
- Não corte o adesivo transdérmico em pedaços.
- Pressione o adesivo transdérmico firmemente no local durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão.
- Como utilizar o cartão de memória para registar a aplicação do adesivo transdérmico e sua remoção.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

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

Cada adesivo transdérmico de 4,15 cm² contém 7,17 de rivastigmina e liberta 4,6 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém poliéster, acetato de etilvinilo, adesivo de copolímero de acrilato e miristato de isopropilo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 adesivos transdérmicos
30 adesivos transdérmicos
60 adesivos transdérmicos
90 adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

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

EU/1/14/911/001 [7 saquetas]
EU/1/14/911/002 [30 saquetas]
EU/1/14/911/003 [60 saquetas]
EU/1/14/911/004 [90 saquetas]

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 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h genérico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina
Via transdérmica.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 adesivo transdérmico por saqueta

6. OUTRAS

Aplique um adesivo transdérmico por dia. Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar
UM novo adesivo transdérmico.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina

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

Cada adesivo transdérmico de 8,3 cm² contém 14,33 mg de rivastigmina e liberta 9,5 mg/24 h.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém poliéster, acetato de etilvinilo, adesivo de copolímero de acrílico e miristato de isopropilo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 adesivos transdérmicos
30 adesivos transdérmicos
60 adesivos transdérmicos
90 adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via transdérmica.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

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

EU/1/14/911/005 [7 saquetas]
EU/1/14/911/006 [30 saquetas]
EU/1/14/911/007 [60 saquetas]
EU/1/14/911/008 [90 saquetas]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h genérico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico
rivastigmina
Via transdérmica.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 adesivo transdérmico por saqueta

6. OUTRAS

Aplique um adesivo transdérmico por dia. Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar
UM novo adesivo transdérmico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico

rivastigmina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
3. Como utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e para que é utilizado

A substância ativa de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de compostos denominados inibidores da colinesterase. Em doentes com demência de Alzheimer, algumas células nervosas morrem no cérebro resultando em níveis baixos do neurotransmissor acetilcolina (uma substância que permite às células nervosas comunicarem entre si). A rivastigmina funciona através do bloqueio das enzimas que degradam a acetilcolina: acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Através do bloqueio destas enzimas, o Rivastigmina 3M Health Care Ltd. permite o aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer.

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. é utilizado para o tratamento de doentes adultos com demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, uma perturbação progressiva do cérebro que afeta gradualmente a memória, a capacidade intelectual e o comportamento.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Não utilize Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- se tem alergia à rivastigmina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver tido uma reação alérgica a um medicamento do mesmo tipo (derivados de carbamatos).
- se tiver uma reação da pele que se alastra para além do tamanho do adesivo transdérmico, se existir uma reação local mais intensa (tal como bolhas, inflamação da pele, inchaço) e se não melhorar no espaço de 48 horas após a remoção do adesivo transdérmico.

Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não aplique os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.:

- se tem ou tiver tido batimento cardíaco irregular.
- 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 sofre de tremores.
- se tem um peso corporal baixo.
- se sentir reações gastrointestinais tais como enjoos (náuseas), vômitos e diarreia. Poderá ficar desidratado (perder demasiados líquidos) se os vômitos ou a diarreia forem prolongados.
- se tem a função hepática comprometida.

Se alguma destas condições se aplicar a si, fale com o seu médico pois ele pode ter necessidade de o monitorizar em intervalos mais apertados enquanto estiver medicado.

Se não aplicou um adesivo transdérmico durante vários dias, não aplique o próximo antes de falar com o seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Não é relevante a utilização de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.

Outros medicamentos e Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos, alguns dos quais são medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor (por ex: diciclomina), tratar a doença de Parkinson (por ex: amantadina) ou para prevenir o enjoo do movimento (por ex: difenidramina, escopolamina ou meclizina).

Se for submetido a uma cirurgia enquanto estiver a utilizar adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd., informe o seu médico de que está a utilizá-los pois podem potenciar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

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 estiver grávida, os benefícios da utilização de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. devem ser ponderados relativamente aos possíveis efeitos no feto. Rivastigmina 3M Health Care Ltd. não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não deve amamentar durante o tratamento com adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença lhe permite conduzir veículos e utilizar máquinas com segurança. Os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. podem causar desmaios ou confusão grave. Se se sentir a desmaiar ou confuso, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

3. Como utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Utilize este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

IMPORTANTE:

- **Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar UM novo adesivo transdérmico.**
- **Apenas um adesivo transdérmico por dia.**
- **Não corte o adesivo transdérmico em pedaços.**
- **Pressione o adesivo transdérmico firmemente no local durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão.**

Como começar o tratamento

O seu médico dir-lhe-á qual é o adesivo transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. mais adequado para si.

- O tratamento é habitualmente iniciado com Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- A dose diária habitual recomendada é Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h. Se for bem tolerada, o médico assistente pode considerar o aumento da dose para 13,3 mg/24 h (esta dosagem não está atualmente disponível através da 3M mas pode estar disponível através de outro Titular de Autorização de Introdução no Mercado)..
- Utilize apenas um adesivo de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. de cada vez e substitua o adesivo por um novo após 24 horas.

Durante o decorrer do tratamento, o seu médico pode ajustar a dose de acordo com as suas necessidades individuais.

Se não aplicou um adesivo transdérmico durante três dias, não aplique o próximo antes de falar com o seu médico. O tratamento com o adesivo transdérmico pode ser retomado com a mesma dose se o tratamento não for interrompido por mais de três dias. Caso contrário, o seu médico irá reiniciar o tratamento com Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

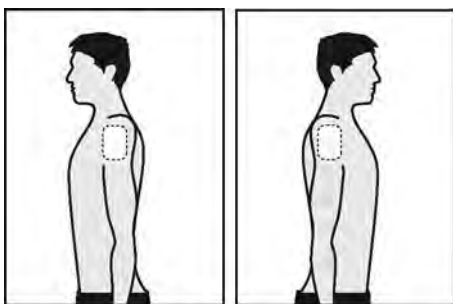
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. pode ser utilizado com alimentos, bebidas e álcool.

Onde aplicar o seu adesivo transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

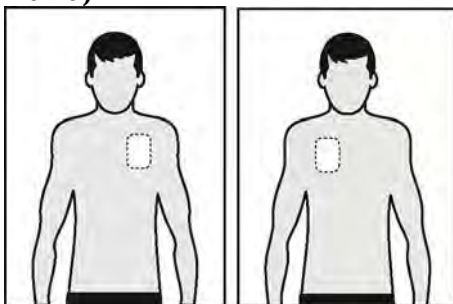
- Antes de aplicar um adesivo transdérmico, garanta que a sua pele está limpa, seca e sem pelos, sem pós, óleos, hidratantes ou loções que possam impedir o adesivo transdérmico de aderir à pele apropriadamente, sem cortes, erupções na pele e/ou irritações.
- **Remover cuidadosamente qualquer adesivo transdérmico existente antes de colocar um novo.** Ter vários adesivos transdérmicos no seu corpo pode expô-lo a uma quantidade excessiva deste medicamento que pode ser potencialmente perigosa.
- Aplicar **UM** adesivo transdérmico por dia, **APENAS NUMA** das possíveis localizações indicadas nos diagramas seguintes:
 - na parte superior do braço esquerdo **ou** direito
 - na parte superior esquerda **ou** direita do tórax (**evitar o peito**)
 - na parte superior esquerda **ou** direita das costas
 - na parte inferior esquerda **ou** direita das costas

Cada 24 horas remova o adesivo transdérmico anterior antes de aplicar UM novo adesivo transdérmico APENAS NUMA das possíveis localizações seguintes.

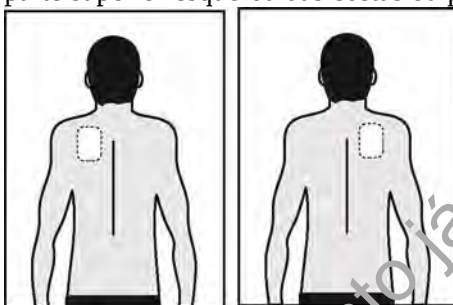
- braço esquerdo ou braço direito



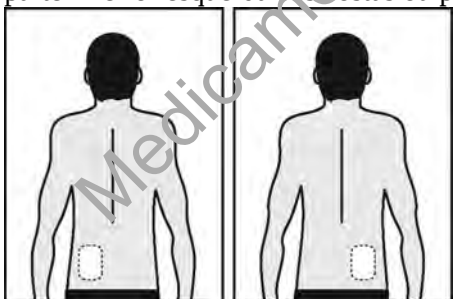
- zona superior esquerda do tórax ou zona superior direita do tórax (**evitar a zona da mama**)



- parte superior esquerda das costas ou parte superior direita das costas



- parte inferior esquerda das costas ou parte inferior direita das costas

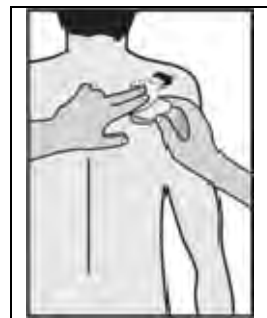


Quando mudar de adesivo transdérmico, deve remover o adesivo transdérmico do dia anterior antes de aplicar o novo num local diferente da pele de cada vez (por exemplo na parte direita do corpo num dia, depois na parte esquerda no outro dia e, na parte superior do corpo num dia, depois na parte inferior do corpo no dia seguinte). Não aplique o novo adesivo transdérmico à mesma área da pele durante os 14 dias seguintes.

Como aplicar o seu adesivo transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

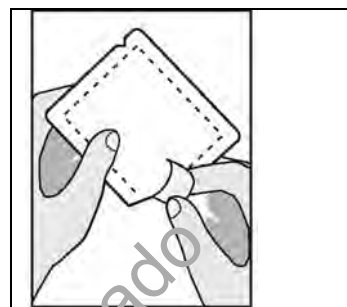
Os adesivos transdérmicos de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. são transparentes a translúcidos, de plástico e aderem à pele. Cada adesivo transdérmico é selado numa saqueta que o protege até estar pronto para o colocar. Não abra a saqueta ou remova o adesivo transdérmico até ao momento de o aplicar.

Remova cuidadosamente o adesivo transdérmico existente antes de colocar um novo.

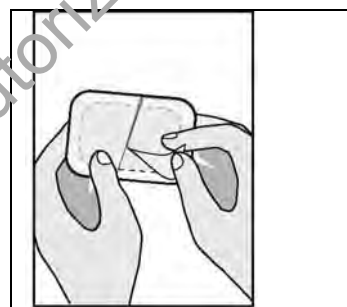


Para doentes a iniciar tratamento com Rivastigmina 3M Health Care Ltd. pela primeira vez e doentes a reiniciar após interrupção de tratamento, por favor começar a partir da segunda imagem.

- Cada adesivo transdérmico é selado na sua saqueta protetora. Só deve abrir a saqueta quando estiver preparado para aplicar o adesivo transdérmico. Corte a saqueta pela linha de corte com uma tesoura e remova o adesivo transdérmico da saqueta.



- Uma camada protetora cobre o lado adesivo do adesivo transdérmico. Remova um lado da camada protetora e não toque na parte adesiva do adesivo transdérmico com os dedos.



- Coloque o lado adesivo do adesivo transdérmico na parte superior ou inferior das costas, parte superior do braço ou tórax e de seguida remova o segundo lado da camada protetora.



- De seguida pressione o adesivo transdérmico firmemente no local durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão para garantir que os bordos estão bem colados.



Se o ajudar, pode escrever, por exemplo, o dia da semana no adesivo transdérmico com uma caneta de ponta esférica fina.

O adesivo transdérmico deve ser usado continuamente até à altura de ser substituído por um novo. Pode experimentar diferentes localizações do corpo, dentro das aconselhadas anteriormente, quando aplicar o novo adesivo transdérmico, para detetar quais são as mais confortáveis para si e aquelas em que a roupa não desloca o adesivo transdérmico.

Como remover o seu adesivo transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Puxe cuidadosamente um dos bordos do adesivo transdérmico para removê-lo lentamente da pele. Caso permaneçam resíduos de adesivo na sua pele, molhe suavemente a área com água morna e sabão neutro ou use óleo de bebê para removê-los. O álcool ou outros líquidos dissolventes (diluentes de verniz das unhas ou outros solventes) não devem ser utilizados.

Deve lavar as mãos com água e sabonete após remoção do adesivo transdérmico. Em caso de contacto com os olhos ou se estes ficarem vermelhos após manuseamento do adesivo transdérmico, lave imediatamente com água suficiente e procure aconselhamento médico se os sintomas não desaparecerem.

Pode usar o seu adesivo transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. enquanto toma banho, nada ou está ao Sol?

- O banho, a natação ou o duche não devem afetar o adesivo transdérmico. Confirme que o adesivo transdérmico não se solta durante estas atividades;
- Não exponha o adesivo transdérmico a fontes de calor externas (p.ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.

O que fazer se o adesivo transdérmico cair

Se o adesivo transdérmico cair, aplique um novo adesivo transdérmico durante o resto do dia e depois substitua o adesivo transdérmico à hora habitual do dia seguinte.

Quando e durante quanto tempo pode aplicar o seu adesivo transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- Para beneficiar do tratamento tem de aplicar um novo adesivo transdérmico a cada dia, preferencialmente à mesma hora do dia.
- Utilize apenas um adesivo de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. de cada vez e substitua o adesivo por um novo após 24 horas.

Se utilizar mais Rivastigmina 3M Health Care Ltd. do que deveria

Se aplicar acidentalmente mais de um adesivo transdérmico na pele, remova todos os adesivos transdérmicos da pele e informe o seu médico que aplicou acidentalmente mais de um adesivo transdérmico. Pode necessitar de cuidados médicos. Algumas pessoas que utilizaram acidentalmente demasiado Rivastigmina 3M Health Care Ltd. apresentaram náuseas, vômitos, diarreia, pressão sanguínea elevada e alucinações. Também podem ocorrer batimentos cardíacos lentos e desmaios.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Se se esqueceu de aplicar um adesivo transdérmico, aplique um novo imediatamente. Pode aplicar o novo adesivo transdérmico à hora habitual do dia seguinte. Não aplique dois adesivos transdérmicos para compensar aquele que se esqueceu.

Se parar de utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se parar de utilizar o adesivo transdérmico.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ter efeitos secundários com mais frequência quando inicia o medicamento ou quando a sua dose é aumentada. Normalmente, os efeitos secundários vão gradualmente desaparecendo à medida que o seu corpo se adapta ao medicamento.

Retire o seu adesivo e informe imediatamente o seu médico, se detectar que os seguintes efeitos secundários se agravaram:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Perda de apetite
- Tonturas
- Agitação ou sonolência
- Incontinência urinária (incapacidade de retenção adequada de urina)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Problemas com o batimento cardíaco tais como batimento cardíaco lento
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Úlcera no estômago
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Hiperatividade (elevado nível de atividade, agitação)
- Agressividade

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Queda

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Rigidez dos braços ou pernas
- Tremor nas mãos

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Reações alérgicas no local de aplicação, tais como bolhas ou pele inflamada
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson – tais como rigidez muscular, dificuldade em efetuar movimentos
- Inflamação do pâncreas – os sinais incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos
- Batimento cardíaco acelerado e irregular
- Pressão arterial elevada
- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas inexplicáveis, vômitos, cansaço e falta de apetite)
- Alterações nos testes que informam acerca do funcionamento do fígado
- Agitação

Retire o seu adesivo e informe imediatamente o seu médico, se detectar algum dos efeitos secundários descritos acima.

Outros efeitos secundários observados com Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cápsulas ou solução oral e que podem ocorrer durante o tratamento com os adesivos:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Aumento da secreção de saliva
- Perda de apetite
- Sensação de agitação
- Mal-estar geral
- Tremor ou confusão
- Sudação aumentada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Frequência cardíaca irregular (ex. frequência cardíaca acelerada)
- Dificuldades em dormir
- Quedas acidentais

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Crises epiléticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no intestino
- Dor no peito – pode ser provocada por espasmo cardíaco

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Pressão arterial elevada
- Inflamação do pâncreas – os sinais incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Vômitos muito intensos que podem levar à ruptura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e saquetas após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não utilize adesivos transdérmicos danificados ou que mostrem sinais de adulteração.
- Depois de remover o adesivo transdérmico, dobre-o a meio com as partes adesivas viradas para dentro e pressione. Coloque o adesivo transdérmico usado de novo na saqueta e rejeite-o de modo a que as crianças não o alcancem. Não toque nos olhos com os dedos e lave as mãos com sabonete e água após remover o adesivo transdérmico. Se na sua localidade se faz queima de lixo doméstico, pode deitar fora o adesivo transdérmico com o lixo doméstico. Se não, devolva os adesivos transdérmicos usados à farmácia, preferencialmente na embalagem original.

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 3M Health Care Ltd.

- A substância ativa é a rivastigmina.
 - Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico: Cada adesivo transdérmico liberta 4,6 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 4,15 cm² contém 7,17 mg de rivastigmina.
 - Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico: cada adesivo transdérmico liberta 9,5 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada adesivo transdérmico de 8,3 cm² contém 14,33 mg de rivastigmina.
- Os outros componentes são poliéster, acetato de etilvinilo, adesivo de copolímero de acrilato e miristato de isopropilo.

Qual o aspecto de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. e conteúdo da embalagem

Os adesivos transdérmicos são retangulares, com cantos arredondados, com cerca de 2,5 cm por 1,8 cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico) ou 3,5 cm por 2,6 cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico).

Cada sistema é constituído por três camadas: uma camada de suporte, uma camada adesiva contendo o medicamento e uma transparente com um corte para libertação. A camada de suporte é transparente a translúcida, rotulada com "R5" (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h adesivo transdérmico) ou "R10" (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico).

Cada adesivo transdérmico é selado numa saqueta. Os adesivos transdérmicos estão disponíveis em embalagens contendo 7, 30, 60 e 90 saquetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

Fabricante

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Bélgica

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

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido
Tel: +44 (0)1509 611611

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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