

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cabeça branca com impressão “R” e corpo branco com impressão “1.5”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Dose inicial

1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose

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

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

Dose de manutenção

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

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

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

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

Reinício da terapêutica

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

Compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Contudo, devido ao aumento na exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reacções adversas (ver secções 4.4 e 5.2). Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados (ver secção 4.4).

Crianças

A rivastigmina não é recomendada em crianças.

4.3 Contra-indicações

O uso deste medicamento está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação;

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer particularmente quando se inicia o tratamento e/ou se aumenta a dose (ver secção 4.8). Estas reacções adversas ocorrem mais vulgarmente 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Podem ocorrer mais reacções adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Rivastigmina Teva pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reacções adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reacções adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 selecção 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 actividade de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No que respeita à rivastigmina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade ou sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, excepto em doses relacionadas com toxicidade materna. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

As reacções adversas na Tabela 1, estão listadas de acordo com as categorias do sistema de classificação de órgãos e frequência MedRA. As frequências das categorias 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).

Tabela 1

Infecções e infestações	
Muito raros	Infecções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão

Frequentes	Ansiedade
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Cardiopatias	
Raros	<i>Angina pectoris</i>
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vómitos graves estavam associados com ruptura esofágica (ver secção 4.4).
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

A Tabela 2 indica quais as reacções adversas notificadas em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
---	--

Frequentes	Anorexia
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Agravamento da doença de Parkinson
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Pouco frequentes	Distonia
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afecções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Rigidez muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Alterações da marcha

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

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem reflectir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio no equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem accidental não esteve associado a nenhuns sinais ou 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; no seguimento da terapêutica de suporte, o doente recuperou completamente no intervalo de 24 horas.

Tratamento

Como a rivastigmina tem uma semi-vida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reacções 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: anticolinesterases, código ATC: N06DA03

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

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

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das actividades 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 actividades relacionadas com finanças, etc.). Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10 % na PDS. Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6 – 12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações directas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

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

ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS				
---	--	--	--	--

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

Ensaio clínico na demência associada à doença de Parkinson

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

Tabela 5

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

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como factores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

² Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efectuada com base no teste de van Elteren

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

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

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
	Doentes com alucinações visuais		Doentes sem alucinações visuais	

ITT + população RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valor basal médio ± DP	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)	
ITT + população RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valor basal médio ± DP	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semi-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10 %). Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Excreção

A rivastigmina inalterada não se encontra na urina; a excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ¹⁴C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90 %) em 24 horas. Menos de 1 % da dose administrada é excretada nas

fezes. Não há acumulação de rivastigmina ou do metabolito descarbamilado em doentes com doença de Alzheimer.

Idosos

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

Indivíduos com compromisso hepática

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

Indivíduos com compromisso renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, excepto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Hipromelose

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Cápsula:

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

Tinta utilizada na impressão - Preto S-1-17822/S-1-17823

Verniz shellac – 45 %

Óxido de ferro negro

Hidróxido de amónio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Frasco de Polietileno de alta densidade com fecho de polipropileno com selo interno de indução: 250 cápsulas
- 28, 50, 56 ou 112 cápsulas em blister de pressão de PVC transparente/Alumínio
- 50 x 1 cápsulas em blister perfurados de pressão em dose unitária de PVC /Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

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

17/04/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cabeça vermelha clara com impressão “R” e corpo vermelho claro com impressão “3”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Dose inicial

1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose

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

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

Dose de manutenção

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

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

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

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

Reinício da terapêutica

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

Compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Contudo, devido ao aumento na exposição nestas populações, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reacções adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

Os doentes com compromisso hepática grave não foram estudados (ver secção 4.4).

Crianças

A rivastigmina não é recomendada em crianças.

4.3 Contra-indicações

O uso deste medicamento está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação;

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos e diarreia, são dose-dependentes e podem ocorrer particularmente quando se inicia o tratamento e/ou se aumenta a dose (ver secção 4.8). Estas reacções adversas ocorrem mais vulgarmente 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Podem ocorrer mais reacções adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Rivastigmina Teva pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reacções adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reacções adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 selecção 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 actividade de medicamentos anticolinérgicos.

Não se observou qualquer interacção farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina

induzido pela varfarina não é afectado pela administração de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No que respeita à rivastigmina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade ou sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, excepto em doses relacionadas com toxicidade materna. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

As reacções adversas na Tabela 1, estão listadas de acordo com as categorias do sistema de classificação de órgãos e frequência MedRA. As frequências das categorias 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).

Tabela 1

Infecções e infestações	
Muito raros	Infecções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Desconhecido	Desidratação
Muito frequentes	Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Pouco frequentes	Insónia

Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Cardiopatias	
Raros	<i>Angina pectoris</i>
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vômitos graves estavam associados com ruptura esofágica (ver secção 4.4).
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

A Tabela 2 indica quais as reacções adversas notificadas em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia

Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Desconhecido	Agressividade,
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Agravamento da doença de Parkinson
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Pouco frequentes	Distonia
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vômitos
Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afecções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Rigidez muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Alterações da marcha

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

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem reflectir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)

Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio no equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem acidental não esteve associado a nenhuns sinais ou 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; no seguimento da terapêutica de suporte, o doente recuperou completamente no intervalo de 24 horas.

Tratamento

Como a rivastigmina tem uma semi-vida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reacções 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: anticolinesterases, código ATC: N06DA03

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

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

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das actividades 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 actividades relacionadas com finanças, etc.). Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10 % na PDS. Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações directas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

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

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

Ensaio clínico na demência associada à doença de Parkinson

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

Tabela 5

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

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como factores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

² Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efectuada com base no teste de van Elteren

ITT: intenção de tratar; RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

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

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
	Doentes com alucinações visuais		Doentes sem alucinações visuais	
ITT + população RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valor basal médio ± DP	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1

Média da diferença às 24 semanas ± DP	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)	
ITT + população RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valor basal médio ± DP	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como factores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semi-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10 %). Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Excreção

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

Idosos

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

Indivíduos com compromisso hepático

A $C_{m\acute{a}x}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60 % mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com compromisso hepática ligeiro a moderado, do que em indivíduos saudáveis.

Indivíduos com compromisso renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, excepto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10³ vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Hipromelose
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Cápsula:

Dióxido de titânio (E171)
Gelatina
Tinta utilizada na impressão - Preto S-1-17822/S-1-17823
Verniz shellac – 45 %
Óxido de ferro negro
Hidróxido de amónio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Frasco de Polietileno de alta densidade com fecho de polipropileno com selo interno de indução;
250 cápsulas
- 28, 50, 56 ou 112 cápsulas em blister de pressão de PVC transparente/Alumínio
- 50 x 1 cápsulas em blister perfurados de pressão em dose unitária de PVC /Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

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

17/04/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cabeça cor de laranja com impressão “R” e corpo cor de laranja com impressão “4.5”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Dose inicial

1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose

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

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

Dose de manutenção

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

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

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

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

Reinício da terapêutica

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

Compromisso renal e hepática

Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Contudo, devido ao aumento da exposição no caso de compromisso renal moderado e hepática ligeiro a moderado, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reacções adversas (ver secções 4.4 e 5.2). Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados (ver secção 4.4).

Crianças

A rivastigmina não é recomendada em crianças.

4.3 Contra-indicações

O uso deste medicamento está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação;

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia,, são dose-dependentes e podem ocorrer particularmente quando se inicia o tratamento e/ou se aumenta a dose (ver secção 4.8). Estas reacções adversas ocorrem mais vulgarmente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com

fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

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

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Podem ocorrer mais reacções adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Rivastigmina Teva pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reacções adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reacções adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 selecção 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 actividade de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No que respeita à rivastigmina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade ou sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, excepto em doses relacionadas com toxicidade materna. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

As reacções adversas na Tabela 1, estão listadas de acordo com as categorias do sistema de classificação de órgãos e frequência MedRA. As frequência das categorias 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).

Tabela 1

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Infecções e infestações	
Muito raros	Infecções urinárias

Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão
Frequentes	Ansiedade
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade e agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Cardiopatias	
Raros	<i>Angina pectoris</i>
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex. bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vômitos graves estavam associados com ruptura esofágica (ver secção 4.4).
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

A Tabela 2 indica quais as reacções adversas notificadas em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia
Frequentes	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Agravamento da doença de Parkinson
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Pouco frequentes	Distonia
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afecções hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Rigidez muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Alterações da marcha

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

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem reflectir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	Rivastigmina	Placebo
	n (%)	n (%)

Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio no equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem accidental não esteve associado a nenhuns sinais ou 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; no seguimento da terapêutica de suporte, o doente recuperou completamente no intervalo de 24 horas.

Tratamento

Como a rivastigmina tem uma semi-vida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reacções 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: anticolinesterases, código ATC: N06DA03

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

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

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das actividades 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 actividades relacionadas com finanças, etc.). Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10 % na PDS. Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações directas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

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

pele menos 10 %				
Melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog com ausência de agravamento na CIBIC-Plus e na PDS	10*	6	12**	6

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

Ensaio clínico na demência associada à doença de Parkinson

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

Tabela 5

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

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como factores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

² Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efectuada com base no teste de van Elteren

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

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

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
	Doentes com alucinações visuais		Doentes sem alucinações visuais	
ITT + população RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valor basal médio ± DP	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)	
ITT + população RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valor basal médio ± DP	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semi-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10 %). Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Excreção

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

Idosos

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

Indivíduos com compromisso hepático

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

Indivíduos com compromisso renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, excepto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10⁴ vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Hipromelose
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Cápsula:

Dióxido de titânio (E171)
Gelatina
Tinta utilizada na impressão - Preto S-1-17822/S-1-17823

Verniz shellac – 45 %
Óxido de ferro negro
Hidróxido de amónio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Frasco de Polietileno de alta densidade com fecho de polipropileno com selo interno de indução: 250 cápsulas
- 28, 50, 56 ou 112 cápsulas em blister de pressão de PVC transparente/Alumínio
- 50 x 1 cápsulas em blister perfurados de pressão em dose unitária de PVC /Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

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

17/04/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cabeça cor de laranja com impressão "R" e corpo vermelho claro com impressão "6".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Dose inicial

1,5 mg, duas vezes por dia.

Titulação da dose

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

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

Dose de manutenção

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

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

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

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

Reinício da terapêutica

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

Compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado. Contudo, devido ao aumento da exposição no caso de compromisso renal moderado e hepático ligeiro a moderado, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual, uma vez que em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reacções adversas (ver secção secções 4.4 e 5.2).

Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados (ver secção 4.4).

Crianças

A rivastigmina não é recomendada em crianças.

4.3 Contra-indicações

O uso deste medicamento está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa, a outros derivados de carbamatos ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação;

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia, são dose-dependentes e podem ocorrer particularmente quando se inicia o tratamento e/ou se aumenta a dose (ver secção 4.8). Estas reacções adversas ocorrem mais vulgarmente nas mulheres.

Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vómitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

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

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Podem ocorrer mais reacções adversas em doentes com compromisso renal ou hepático clinicamente significativo (ver secções 4.2 e 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. No entanto, Rivastigmina Teva pode ser utilizado nesta população de doentes sendo necessária uma monitorização regular.

Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reacções adversas e têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento devido às reacções adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 selecção 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 actividade de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No que respeita à rivastigmina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade ou sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, excepto em doses relacionadas com toxicidade materna. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

As reacções adversas na Tabela 1, estão listadas de acordo com as categorias do sistema de classificação de órgãos e frequência MedRA. As frequências das categorias 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).

Tabela 1

Infecções e infestações	
Muito raros	Infecções urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Agitação
Frequentes	Confusão

Frequentes	Ansiedade
Pouco frequentes	Insónia
Pouco frequentes	Depressão
Muito raros	Alucinações
Desconhecido	Agressividade e agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Tremor
Pouco frequentes	Síncope
Raros	Convulsões
Muito raros	Sintomas extrapiramidais (incluindo agravamento da doença de Parkinson)
Cardiopatias	
Raros	<i>Angina pectoris</i>
Muito raros	Arritmia cardíaca (ex: bradicardia, bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular e taquicardia)
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Muito frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Raros	Úlceras gástricas e duodenais
Muito raros	Hemorragia gastrointestinal
Muito raros	Pancreatite
Desconhecido	Alguns casos de vómitos graves estavam associados com ruptura esofágica (ver secção 4.4).
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Testes de função hepática elevados
Desconhecido	Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Raros	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Mal-estar
Pouco frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Perda de peso

A Tabela 2 indica quais as reacções adversas notificadas em doentes com demência associada à doença de Parkinson tratados com rivastigmina.

Tabela 2

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia
Frequentes	Desidratação

Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Frequentes	Ansiedade
Frequentes	Agitação
Desconhecido	Agressividade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Sonolência
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Agravamento da doença de Parkinson
Frequentes	Bradicinesia
Frequentes	Discinesia
Pouco frequentes	Distonia
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Pouco frequentes	Fibrilhação auricular
Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular
Desconhecido	Síndrome do nodo sinusa
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Muito frequentes	Vómitos
Frequentes	Diarreia
Frequentes	Dor abdominal e dispepsia
Frequentes	Hipersecreção salivar
Afecções Hepatobiliares	
Desconhecido	Hepatite
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Frequentes	Hiperidrose
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Rigidez muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga e astenia
Frequentes	Alterações da marcha

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

Tabela 3

Acontecimentos adversos pré-definidos que podem reflectir o agravamento dos sintomas Parkinsonianos em doentes com demência associada à doença de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total dos doentes estudados	362 (100)	179 (100)
Total dos doentes com AA(s) pré-definidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)

Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Perturbação do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Alterações da marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio no equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez do sistema musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigidez	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem acidental não esteve associado a nenhuns sinais ou 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; no seguimento da terapêutica de suporte, o doente recuperou completamente no intervalo de 24 horas.

Tratamento

Como a rivastigmina tem uma semi-vida plasmática de cerca de 1 hora e tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática não se administre mais nenhuma dose de rivastigmina nas 24 horas seguintes. Em sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser proporcionado tratamento sintomático para outras reacções 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: anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos

défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

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

Estudos Clínicos na Demência de Alzheimer

A eficácia da rivastigmina foi demonstrada através da utilização de três instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram avaliados em intervalos periódicos durante períodos de tratamento de 6 meses. Estes incluem a ADAS-Cog (uma medida de cognição baseada no desempenho), a CIBIC-Plus (uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do prestador de cuidados) e a PDS (uma avaliação, quantificada pelo prestador de cuidados, das actividades 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 actividades relacionadas com finanças, etc.). Os doentes estudados tinham uma pontuação de 10–24 na escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante compilados a partir de dois estudos de dose flexível de entre os três estudos principais, multicêntricos, com a duração de 26 semanas em doentes com Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave. Nestes estudos, a melhoria clinicamente relevante foi definida *a priori* como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, melhoria na CIBIC-Plus ou melhoria de pelo menos 10 % na PDS. Além disso, na mesma tabela é apresentada uma definição posterior de resposta. A definição secundária de resposta requereu uma melhoria de 4 pontos ou maior na ADAS-Cog, ausência de agravamento na CIBIC-Plus e ausência de agravamento na PDS. A dose diária média real para resposta clínica no grupo de 6–12 mg, correspondente a esta definição, foi de 9,3 mg. É importante notar que as escalas utilizadas nesta indicação variam e comparações directas dos resultados para diferentes agentes terapêuticos não são válidas.

Tabela 4

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

CIBIC-Plus e na PDS				
---------------------	--	--	--	--

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

Ensaio clínico na demência associada à doença de Parkinson

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

Tabela 5

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

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como factores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

² Valores médios mostrados por conveniência, análise categórica efectuada com base no teste de van Elteren

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas; LOCF: última observação realizada

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

Tabela 6

Demência associada à doença de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
	Doentes com alucinações visuais		Doentes sem alucinações visuais	
ITT + população RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)

Valor basal médio ± DP	25,4±9,9	27,4±10,4	23,1±10,4	22,5±10,1
Média da diferença às 24 semanas ± DP	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Diferença no tratamento ajustada	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Doentes com demência moderada (MMSE 10-17)		Doentes com demência ligeira (MMSE 18-24)	
ITT + população RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valor basal médio ± DP	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Média da diferença às 24 semanas ± DP	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Diferença no tratamento ajustada	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor de p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como factores e o valor base de ADAS-Cog como covariável. Uma variação positiva indica melhoria.

ITT: intenção de tratar, RDO: desistências recuperadas

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (semi-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), primariamente via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado. *In vitro*, este metabolito revela uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10 %). Com base em resultados de estudos em animais e *in vitro*, as principais isoenzimas do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total da rivastigmina foi aproximadamente 130 l/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 l/h após uma dose intravenosa de 2,7 mg.

Excreção

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

Idosos

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

Indivíduos com compromisso hepático

A $C_{m\acute{a}x}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60 % mais elevada e a AUC da rivastigmina foi mais do dobro em indivíduos com compromisso hepática ligeiro a moderado, do que em indivíduos saudáveis.

Indivíduos com compromisso renal

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, excepto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 10^4 vezes a exposição clínica máxima. O teste do micronúcleo *in vivo* foi negativo.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Hipromelose

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Cápsula:

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

Tinta utilizada na impressão - Preto S-1-17822/S-1-17823

Verniz shellac – 45 %

Óxido de ferro negro

Hidróxido de amónio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Frasco de Polietileno de alta densidade com fecho de polipropileno com selo interno de indução:
250 cápsulas
- 28, 50, 56 ou 112 cápsulas em blister de pressão de PVC transparente/Alumínio
- 50 x 1 cápsulas em blister perfurados de pressão em dose unitária de PVC /Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

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

17/04/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR(ES) DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Reino Unido

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holanda

TEVA Santé
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
França

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

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentada do Módulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

RPSs

O ciclo de submissão dos RPS para deve seguir o ciclo de submissão de RPS para o medicamento de referência.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem – Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Blisters**

28 cápsulas
50 x 1 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

Frascos

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

BN

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina Teva 1,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister - Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas
Rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

BN

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco - Rótulo de papel, adesivo – Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 1,5 mg de rivastigmina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem – Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Blisters**

28 cápsulas
50 x 1 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

Frascos

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

BN

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina Teva 3 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister - Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas
Rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

BN

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco - Rótulo de papel, adesivo – Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 3 mg de rivastigmina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem – Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Blisters**

28 cápsulas
50 x 1 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

Frascos

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

BN

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina Teva 3 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister - Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas
Rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

BN

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco - Rótulo de papel, adesivo – Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 4,5 mg de rivastigmina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem – Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Blisters**

28 cápsulas
50 x 1 cápsulas
56 cápsulas
112 cápsulas

Frascos

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

BN

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rivastigmina Teva 6 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister - Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas
Rivastigmina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

BN

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco - Rótulo de papel, adesivo – Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas
Rivastigmina

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

Cada cápsula contém hidrogenotartarato de rivastigmina correspondente a 6 mg de rivastigmina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro sem abrir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas
Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas
Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas
Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas
Rivastigmina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Rivastigmina Teva e para que é utilizado
2. Antes de tomar Rivastigmina Teva
3. Como tomar Rivastigmina Teva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rivastigmina Teva
6. Outras informações

1. O QUE É RIVASTIGMINA TEVA E PARA QUE É UTILIZADO

A substância activa de Rivastigmina Teva é a rivastigmina.

A rivastigmina pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase.

Rivastigmina Teva utiliza-se para o tratamento de perturbações da memória em doentes com doença de Alzheimer. É também utilizado para o tratamento da demência em doentes com doença de Parkinson.

2. ANTES DE TOMAR RIVASTIGMINA TEVA

Não tome Rivastigmina Teva

- se tem alergia (hipersensibilidade) à rivastigmina (a substância activa de Rivastigmina Teva) ou a qualquer outro componente de Rivastigmina Teva listado na secção 6 deste folheto.
- Se isto se aplicar a si, informe o seu médico e não tome Rivastigmina Teva.

Tome especial cuidado com Rivastigmina Teva

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

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

Se não tomou Rivastigmina Teva durante vários dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

A utilização de Rivastigmina Teva em crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos) não é recomendada.

Ao tomar Rivastigmina Teva com outros medicamentos

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

Rivastigmina Teva não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos com efeitos semelhantes a Rivastigmina Teva. Rivastigmina Teva pode interferir com os medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para aliviar os espasmos do estômago acompanhados de dor, tratar a doença de Parkinson ou para prevenir o enjoo em viagem).

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

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se ficar grávida durante o tratamento. É preferível evitar tomar Rivastigmina Teva durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Não devem amamentar durante o tratamento com Rivastigmina Teva.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

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. O Rivastigmina Teva pode causar tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Se sentir tonturas ou sonolência, não conduza, não utilize máquinas nem realize outras tarefas que requeiram a sua atenção.

3. COMO TOMAR RIVASTIGMINA TEVA

Tomar Rivastigmina Teva sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como começar o tratamento

O seu médico dir-lhe-á qual é a dose de Rivastigmina Teva mais adequada para si.

- O tratamento é habitualmente iniciado com uma dose baixa.
- O seu médico irá aumentar gradualmente a sua dose dependendo da sua resposta ao tratamento.
- A dose mais elevada que deve ser tomada tomar é de 6,0 mg duas vezes ao dia.

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

Se não tomou Rivastigmina Teva durante vários dias, não tome a próxima dose antes de falar com o seu médico.

Ao tomar este medicamento

- Informe o seu cuidadora pessoa que lhe presta cuidados de saúde que está a tomar Rivastigmina Teva.
- Para beneficiar do seu medicamento, tome-o todos os dias.
- Tome Rivastigmina Teva duas vezes por dia, de manhã e à noite, com comida.
- Engula as cápsulas inteiras com uma bebida.
- Não abra ou nem esmague as cápsulas.

Se tomar mais Rivastigmina Teva do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Rivastigmina Teva

Se verificar que se esqueceu de tomar uma dose de Rivastigmina Teva aguarde e tome a próxima dose à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Rivastigmina pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Poderá ter efeitos indesejáveis com maior frequência quando inicia a toma do seu medicamento ou aumenta para um quando a sua dose superior é aumentada. Normalmente, os efeitos indesejáveis irão provavelmente desaparecer gradualmente, assim que o seu organismo se habituar ao medicamento.

As frequências são definidas como:

Muito frequentes (afectam mais de 1 doente em 10)

Frequentes (afectam 1 a 10 doentes em 100)

Pouco frequentes (afectam 1 a 10 doentes em 1.000)

Raros (afectam 1 a 10 doentes em 10.000)

Muito raros (afectam menos de 1 doente em 10.000)

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

Muito frequentes:

- Tonturas
- Perda de apetite
- Problemas de estômago tais como enjoos (náuseas) ou vômitos, diarreia

Frequentes:

- Ansiedade
- Transpiração
- Dor de cabeça
- Azia
- Perda de peso
- Dores de estômago
- Agitação
- Sensação de fadiga ou fraqueza
- Sensação geral de mal-estar

- Tremores ou confusão

Pouco frequentes:

- Depressão
- Dificuldade em dormir
- Desmaio ou quedas acidentais
- Alterações do funcionamento do fígado

Raros

- Dor no peito
- Erupção cutânea pele, pruridocomichão
- Crises epilépticas (ataques ou convulsões)
- Úlceras no estômago ou intestino

Muito raros

- Pressão arterial elevada
- Infecção do tracto urinário
- Ver coisas que não existem (alucinações)
- Problemas com o batimento cardíaco tais como batimento cardíaco rápido ou lento
- Hemorragia gastrointestinal – identificada por sangue nas fezes ou ao vomitar
- Inflamação do pâncreas – os sintomas incluem dor forte na parte superior do estômago, frequentemente acompanhada de enjoos (náuseas) ou vômitos
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efectuar movimentos

Desconhecido

- Vômitos muito intensos que podem levar à ruptura do tubo que liga a boca ao estômago (esófago)
- Desidratação (perder demasiados líquidos)
- Problemas de fígado (pele amarela, amarelecimento da parte branca dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas, vômitos, cansaço ou falta de apetite inexplicáveis)
- Agressividade, agitação
- Batimento cardíaco irregular

Doentes com demência associada à doença de Parkinson

Estes doentes têm alguns efeitos secundários com mais frequência. Estes doentes também têm alguns efeitos secundários adicionais:

Muito frequentes

- Tremores

Frequentes

- Ansiedade
- Agitação
- Batimento cardíaco lento
- Dificuldade em dormir
- Aumento da secreção de saliva e desidratação
- Movimentos muito lentos ou involuntários
- Agravamento dos sinais da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sinais semelhantes – tais como rigidez muscular, dificuldade em efectuar movimentos

Pouco frequentes

- Batimento cardíaco irregular e controlo insuficiente dos movimentos

Se tais sintomas ocorrerem, contacte o seu médico pois pode necessitar de assistência.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR RIVASTIGMINA TEVA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Rivastigmina Teva após o prazo de validade impresso na caixa. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Rivastigmina Teva

A substância activa é rivastigmina.

Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas contém 1,5 mg de rivastigmina como hidrogenotartarato de rivastigmina.

Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas contém 3 mg de rivastigmina como hidrogenotartarato de rivastigmina.

Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas: contém 4,5 mg de rivastigmina como hidrogenotartarato de rivastigmina.

Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas contém 6 mg de rivastigmina como hidrogenotartarato de rivastigmina.

Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula - celulose microcristalina, hipromelose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

Cápsula - dióxido de titânio (E171) e gelatina e a tinta usada na impressão Preto S-1-17822/S-1-17823 (verniz shellac 45 % contendo óxido de ferro negro e hidróxido de amónio. Adicionalmente a Rivastigmina Teva 3mg, 4,5 mg e 6 mg contém óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspecto de Rivastigmina Teva e conteúdo da embalagem

Cápsulas

Rivastigmina Teva 1,5 mg Cápsulas: cabeça branca com impressão “R” e corpo branco com impressão “1.5”.

Rivastigmina Teva 3 mg Cápsulas: Cabeça vermelha clara com impressão “R” e corpo vermelho claro com impressão “3”.

Rivastigmina Teva 4,5 mg Cápsulas: Cabeça cor de laranja com impressão “R” e corpo cor de laranja com impressão “4.5”.

Rivastigmina Teva 6 mg Cápsulas: Cabeça cor de laranja com impressão “R” e corpo vermelho claro com impressão “6”.

Rivastigmina Teva Cápsulas está disponível em embalagens com blisteres contendo 28, 56 e 112 cápsulas, blisteres perforados contendo 50 x 1 cápsula e frascos contendo 250 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

Fabricante

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hungria

Ou:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő
Táncsics Mihály út 82
Hungria

Ou:
TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Reino Unido

Ou:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Ou:
TEVA Santé
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
França

Ou:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
República Checa

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +(49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AB
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.