

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător la 1,5 mg rivastigmină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule cu capac de culoare albă inscripționat cu "R" și corp de culoare albă inscripționat cu "1,5".

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară.

Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficientă este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.4).

Copii

Rivastigmina nu este recomandată pentru utilizare la copii.

4.3. Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu

- hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții utilizați în procesul de fabricare.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Stabilirea dozei. Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7 % cu rivastigmină comparativ cu 0 % cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Rivastigmină Teva poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora.

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxantelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardice după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru rivastigmină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embriofetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38 %) și vărsături (23 %), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate.

Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu rivastigmină.

Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt prezentate în acord cu structura MedDRA pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie
Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Agitație
Frecvente	Confuzie
Frecvente	Anxietate
Mai puțin frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie
Foarte rare	Halucinații
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeli
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Tremor
Mai puțin frecvente	Sincopă
Rare	Convulsii
Foarte rare	Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea

	bolii Parkinson)
Tulburări cardiace	
Rare	Angină pectorală
Foarte rare	Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie)
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Foarte frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Rare	Ulcer gastric și duodenal
Foarte rare	Hemoragie gastro-intestinală
Foarte rare	Pancreatită
Cu frecvență necunoscută	Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroza
Rare	Erupție cutanată
Cu frecvență necunoscută	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Căderi
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere în greutate

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie
Frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Frecvente	Agitație
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tremor

Frecvente	Amețeli
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Agravarea bolii Parkinson
Frecvente	Bradichinezie
Frecvente	Dischinezie
Mai puțin frecvente	Distonie
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradicardie
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	Bloc atrio-ventricular
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Frecvente	Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	
Frecvente	Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Rigiditate musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Tulburări de mers

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată cu boala Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)

Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune arterială sau halucinații. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingerarea a 46 mg; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 ore.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40 % în primele 1,5 ore după administrare.

Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (o apreciere cuprinzătoare, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10 % ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrautățirea CIBIC- Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State

Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară arile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADSCGIC Rivastigmină	ADSCGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populația ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs - Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward - Ultima observație efectuată. Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienți cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1

medie $\pm$ DS				
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie $\pm$ DS	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ 36 % $\pm$ 13 %. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute și scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30 %.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40 %. Ea traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (<10 %). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Excreția

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metaboliților este principala cale de eliminare. După administrarea de ¹⁴C-rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90 %) în 24 ore. Mai puțin de 1 % din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

$C_{\max}$ a rivastigminei a fost cu aproximativ 60 % mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Pacienți cu insuficiență renală

$C_{\max}$ și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale $C_{\max}$ și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placentă și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală pentru inscripționare- Negru S-1- 17822/S-1-17823

Shellac 45 %

Oxid negru de fier

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și sigiliu intern de inducție: 250 capsule
- Blistere transparente din PVC/Al: 28, 56 sau 112 capsule.
- 50 x 1 capsule în blistere pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Al

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

17/04/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 3 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător la 3 mg rivastigmină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule cu capac de culoarea pielii inscripționat cu "R" și corp de culoarea pielii inscripționat cu "3".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.
Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară.
Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficientă este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.4).

Copii

Rivastigmina nu este recomandată pentru utilizare la copii.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu

- hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții utilizați în procesul de fabricare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Stabilirea dozei. Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezia, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7 % cu rivastigmină comparativ cu 0 % cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Rivastigmină Teva poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora.

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxanțelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anezicelor. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardice după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediata de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru rivastigmină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embriofetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38 %) și vărsături (23 %), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate. Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu rivastigmină.

Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt prezentate în acord cu structura MedDRA pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Anorexie
Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Agitație
Frecvente	Confuzie
Frecvente	Anxietate
Mai puțin frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie
Foarte rare	Halucinații
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeli
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Tremor
Mai puțin frecvente	Sincopă
Rare	Convulsii
Foarte rare	Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea

	bolii Parkinson)
Tulburări cardiace	
Rare	Angină pectorală
Foarte rare	Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie)
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Foarte frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Rare	Ulcer gastric și duodenal
Foarte rare	Hemoragie gastro-intestinală
Foarte rare	Pancreatită
Cu frecvență necunoscută	Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
Rare	Erupție cutanată
Cu frecvență necunoscută	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Căderi
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere în greutate

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie
Frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Frecvente	Agitație
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tremor

Frecvente	Amețeli
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Agravarea bolii Parkinson
Frecvente	Bradichinezie
Frecvente	Dischinezie
Mai puțin frecvente	Distonie
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradicardie
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	Bloc atrio-ventricular
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Frecvente	Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	
Frecvente	Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Rigiditate musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Tulburări de mers

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată cu boala Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)

Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune arterială sau halucinații. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingerarea a 46 mg; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 ore.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40 % în primele 1,5 ore după administrare.

Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (o apreciere cuprinzătoare, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10 % ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrautățirea CIBIC- Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State

Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară arile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populația ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs - Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward - Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienții cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)

Valoarea inițială medie $\pm$ DS	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie $\pm$ DS	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ 36 % $\pm$ 13 %. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute și scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30 %.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40 %. Ea traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (<10 %). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Excreția

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metaboliților este principala cale de eliminare. După administrarea de ¹⁴C-rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape

completă (>90 %) în 24 ore. Mai puțin de 1 % din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60 % mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Pacienți cu insuficiență renală

C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei

_Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

_Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală pentru inscripționare- Negru S-1- 17822/S-1-17823

Shellac 45 %

Oxid negru de fer

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

- Flacon din PEÎD cu capac din polopropilenă și sigiliu intern de inducție: 250 capsule
- Blistere transparente din PVC/Al: 28, 56, sau 112 capsule.
- 50 x 1 capsule în blistere pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Al

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

17/04/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător la 4,5 mg rivastigmină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule cu capac de culoare portocalie inscripționat cu "R" și corp de culoare portocalie inscripționat cu "4,5".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.
Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară.
Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficace este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.4).

Copii

Rivastigmina nu este recomandată pentru utilizare la copii.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu

- hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții utilizați în procesul de fabricare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Stabilirea dozei: Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezia, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7 % cu rivastigmină comparativ cu 0 % cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Rivastigmina Teva poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora.

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxanțelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardiacă după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediata de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru rivastigmină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embriofetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38 %) și vărsături (23 %), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate. Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu rivastigmină.

Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt prezentate în acord cu structura MedDRA pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie
Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Agitație
Frecvente	Confuzie
Frecvente	Anxietate
Mai puțin frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie
Foarte rare	Halucinații
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeli
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Tremor
Mai puțin frecvente	Sincopă

Rare	Convulsii
Foarte rare	Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson)
Tulburări cardiace	
Rare	Angină pectorală
Foarte rare	Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie)
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Foarte frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Rare	Ulcer gastric și duodenal
Foarte rare	Hemoragie gastro-intestinală
Foarte rare	Pancreatită
Cu frecvență necunoscută	Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
Rare	Erupție cutanată
Cu frecvență necunoscută	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Căderi
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere în greutate

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie
Frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Frecvente	Agitație
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	

Foarte frecvente	Tremor
Frecvente	Amețeli
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Agravarea bolii Parkinson
Frecvente	Bradichinezie
Frecvente	Dischinezie
Mai puțin frecvente	Distonie
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradicardie
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	Bloc atrio-ventricular
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Frecvente	Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	
Frecvente	Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Rigiditate musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Tulburări de mers

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 de săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)
--	-----------------------	------------------

demență asociată cu boala Parkinson		
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune arterială sau halucinații. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingerarea a 46 mg; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 ore.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitel cognitive mediate colinergic ale demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40 % în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (o apreciere cuprinzătoare, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10 % ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrăutățirea CIBIC-Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară ariile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADSCGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populația ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs - Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward - Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienți cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	

Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială medie ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie ± DS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ 36 %±13 %. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute și scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30 %.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40 %. Ea traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (<10 %). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Excreția

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metaboliților este principala cale de eliminare. După administrarea de ^{14}C -rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90 %) în 24 ore. Mai puțin de 1 % din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

$C_{\max}$ a rivastigminei a fost cu aproximativ 60 % mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Pacienți cu insuficiență renală

$C_{\max}$ și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale $C_{\max}$ și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placenta și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Oxid roșu de fier (E 172)

Oxid galben de fier (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală pentru inscripționare- Negru S-1- 17822/S-1-17823

Shellac 45 %

Oxid negru de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și sigiliu intern de inducție: 250 capsule
- Blistere transparente din PVC/Al: 28, 56 sau 112 capsule.
- 50 x 1 capsule în blistere pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Al

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

17/04/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 6 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător la 6 mg rivastigmină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule cu capac de culoare portocalie inscripționat cu "R" și corp de culoarea pielii inscripționate cu "6".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.
Tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară.

Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi.

Stabilirea dozei

Doza inițială este de 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficace este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil, tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Re-inițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată. Totuși, datorită expunerii crescute în cadrul acestor populații, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală deoarece pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi pct. 4.4).

Copii

Rivastigmina nu este recomandată pentru utilizare la copii.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții utilizați în procesul de fabricare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Stabilirea dozei. Reacții adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct. 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile și diareea apar în funcție de doză și pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei (vezi pct. 4.8). Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții care prezintă semne sau simptome de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor sau diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și reducerea dozei sau întreruperea tratamentului dacă acestea sunt recunoscute și tratate prompt. Deshidratarea poate fi asociată cu efecte grave.

Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei, conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu boala nodului sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă prudență în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, altor tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (inclusiv bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență crescută sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului 1,7 % cu rivastigmină comparativ cu 0 % cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă din punct de vedere clinic pot prezenta mai multe reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Rivastigmină Teva poate fi utilizat la acest grup de pacienți, dar este necesară monitorizarea atentă a acestora.

Pacienții cu greutate corporală sub 50 kg pot prezenta mai multe reacții adverse și e mai probabil ca aceștia să întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența în timpul anesteziei efectele miorelaxantelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziei. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardice după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru rivastigmină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embriofetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă și în laptele matern la om. Prin urmare, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie să fie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt cele gastro-intestinale, inclusiv greață (38 %) și vărsături (23 %), în special în timpul stabilirii dozei. În studiile clinice, s-a observat că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la reacții adverse gastro-intestinale și la scădere în greutate. Următoarele reacții adverse, prezentate în tabelul 1, au fost cumulate la pacienții cu demență Alzheimer tratată cu rivastigmină.

Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt prezentate în acord cu structura MedDRA pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie
Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Agitație
Frecvente	Confuzie
Frecvente	Anxietate
Mai puțin frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie
Foarte rare	Halucinații
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeli
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Tremor
Mai puțin frecvente	Sincopă
Rare	Convulsii
Foarte rare	Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson)

Tulburări cardiace	
Rare	Angină pectorală
Foarte rare	Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie)
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Foarte frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Rare	Ulcer gastric și duodenal
Foarte rare	Hemoragie gastro-intestinală
Foarte rare	Pancreatită
Cu frecvență necunoscută	Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4).
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
Rare	Erupții cutanate
Cu frecvență necunoscută	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Căderi
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere în greutate

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină.

Tabelul 2

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie
Frecvente	Deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Frecvente	Agitație
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tremor
Frecvente	Amețeli

Frecvente	Somnolență
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Agravarea bolii Parkinson
Frecvente	Bradichinezie
Frecvente	Dischinezie
Mai puțin frecvente	Distonie
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradicardie
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	Bloc atrio-ventricular
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Frecvente	Hipersecreție salivară
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	
Frecvente	Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Rigiditate musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Tulburări de mers

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic specific cu durata de 24 săptămâni realizat cu rivastigmină la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată cu boala Parkinson	Rivastigmină n (%)	Placebo n (%)
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)

Total pacienți cu evenimente adverse	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu nici un semn clinic sau simptom și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune arterială sau halucinații. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingerarea a 46 mg; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 ore.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic, să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse.

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropină/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03

Rivastigmina este un inhibitor de acetil- și butirilcolinesterază, de tip carbamat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetilcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat colinergic al demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri, sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40 % în primele 1,5 ore după administrare.

Activitatea enzimei revine la nivelul inițial după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea activității butirilcolinesterazei în LCR, la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice, care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog. (evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (o apreciere cuprinzătoare, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice, cum sunt igiena personală, hrănirea, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe, etc.).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination - examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 4 de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate, pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot, multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog., ameliorare la testul CIBIC-Plus sau cel puțin 10 % ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog., fără înrăutățire la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul cu administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabelul 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmină 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrautățirea CIBIC- Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată bolii Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 săptămâni și faza sa de extensie deschisă de 24 săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State

Examination) cuprins între 10 și 24. Eficiența a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în tabelul 5 de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară arile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ al Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabelul 5

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADCSCGIC Rivastigmină	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populația ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54		Nu e cazul	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

² Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs - Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward - Ultima observație efectuată

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienții cu halucinații vizuale (vezi tabelul 6).

Tabelul 6

Demența asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmină	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)

Valoarea inițială medie $\pm$ DS	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)		Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)	
Populația ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie $\pm$ DS	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni $\pm$ DS	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică îmbunătățire.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ 36 % $\pm$ 13 %. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute și scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30 %.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40 %. Ea traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă în foarte mică măsură acetilcolinesteraza (<10 %). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost de aproximativ 130 l/h după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/h după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Excreția

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metaboliților este principala cale de eliminare. După administrarea de ¹⁴C-rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape

completă (>90 %) în 24 ore. Mai puțin de 1 % din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boala Alzheimer.

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60 % mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Pacienți cu insuficiență renală

C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost mai mult de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC ale rivastigminei la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogenetic al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metaboliții săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg/zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placentă și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen în ceea ce privește rivastigmina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Oxid roșu de fier (E 172)

Oxid galben de fier (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală pentru inscripționare- Negru S-1- 17822/S-1-17823

Shellac 45 %

Oxid negru de fier

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și sigiliu intern de inducție: 250 capsule
- Blistere transparente din PVC/Al: 28, 56 sau 112 capsule.
- 50 x 1 capsule în blistere pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Al

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

17/04/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen,
Ungaria

TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82, H-2100 Gödöllő,
Ungaria

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG,
Marea Britanie

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

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Franța

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

RPAS

Programul de depunere a RPAS pentru Rivastigmine Teva capsule trebuie să respecte programul stabilit de depunere a RPAS pentru medicamentul de referință.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie – Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1,5 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

Blistere

28 capsule

50 capsule

56 capsule

112 capsule

Flacoane

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE**Blister – Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule

Rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR ȘI AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă de flacon – Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1,5 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie – Rivastigmină Teva 3 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 3 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

Blistere
28 capsule
50 capsule
56 capsule
112 capsule

Flacon
250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmină Teva 3 mg capsule

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE**Blister – Rivastigmină Teva 3 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină Teva 3 mg capsule
Rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR ȘI AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă de flacon – Rivastigmină Teva 3 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 3 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie – Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4,5 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

Blister

28 capsule

50 capsule

56 capsule

112 capsule

Flacon

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE**Blister – Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule
Rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR ȘI AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă de flacon – Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4,5 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi fără a le desface sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie – Rivastigmină Teva 6 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 6 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 6 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

Blister

28 capsule

50 capsule

56 capsule

112 capsule

Flacon

250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rivastigmină Teva 6 mg capsule

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE**Blister – Rivastigmină Teva 6 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină Teva 6 mg capsule
Rivastigmină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR ȘI AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă de flacon – Rivastigmină Teva 6 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 6 mg capsule
Rivastigmină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 6 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
250 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi, fără a le desface sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și în vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule

Rivastigmină Teva 3 mg capsule

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule

Rivastigmină Teva 6 mg capsule

Rivastigmină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Rivastigmină Teva și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Rivastigmină Teva
3. Cum să luați Rivastigmină Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivastigmină Teva
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE RIVASTIGMINĂ TEVA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Substanța activă din Rivastigmină Teva este rivastigmina.

Rivastigmina aparține unei clase de substanțe numite inhibitori de colinesterază.

Rivastigmină Teva este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de memorie la pacienții cu boala Alzheimer. Este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul demenței la pacienții cu boala Parkinson.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI RIVASTIGMINĂ TEVA

NU luați Rivastigmin Teva

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la rivastigmină (substanța activă din Rivastigmină Teva) sau la oricare dintre celelalte componente ale Rivastigmină Teva enumerate la punctul 6 din acest prospect.
- Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră și nu luați Rivastigmină Teva.

Aveți grijă deosebită când utilizați Rivastigmin Teva

- dacă aveți sau ați avut vreodată ritm cardiac neregulat.
- dacă aveți sau ați avut vreodată ulcer gastric activ.
- dacă aveți sau ați avut vreodată dificultăți la urinare.
- dacă aveți sau ați avut vreodată crize convulsive.
- dacă aveți sau ați avut vreodată astm bronșic sau o afecțiune respiratorie severă.
- dacă aveți sau ați avut vreodată insuficiență renală.
- dacă aveți sau ați avut vreodată insuficiență hepatică.
- dacă suferiți de tremor.
- dacă aveți o greutate corporală redusă.

- dacă suferiți de reacții gastro-intestinale cum sunt senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături) și diaree. Este posibil să vă deshidratați (să pierdeți prea multe lichide) dacă vărsăturile sau diareea sunt prelungite.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă nu ați luat Rivastigmină Teva mai multe zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu este recomandată utilizarea Rivastigmină Teva la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Rivastigmină Teva nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente cu efecte similare cu ale Rivastigmină Teva. Rivastigmină Teva poate interfera cu medicamentele anticolinergice (medicamente utilizate pentru ameliorarea spasmelor sau a crampelor abdominale, în tratamentul bolii Parkinson sau în prevenirea răului de mișcare).

Dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Rivastigmină Teva, trebuie să spuneți medicului înainte de a vi se administra orice anestezice, deoarece Rivastigmină Teva poate amplifica efectele unor relaxante musculare în timpul anesteziei.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dacă rămâneți însărcinată în timpul tratamentului. Este de preferat să evitați utilizarea Rivastigmină Teva în timpul sarcinii, dacă nu este absolut necesar.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Rivastigmină Teva.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță. Rivastigmină Teva poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau când se crește doza. Dacă vă simțiți amețit sau somnolent, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu efectuați orice alte sarcini care necesită atenția dumneavoastră.

3. CUM SĂ LUAȚI RIVASTIGMINĂ TEVA

Luați întotdeauna Rivastigmină Teva exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Rivastigmină Teva să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește treptat doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- Cea mai mare doză care trebuie luată este 6 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră va verifica regulat dacă medicamentul funcționează. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat greutatea corporală în timpul administrării acestui medicament.

Dacă nu ați luat Rivastigmină Teva mai multe zile, nu luați doza următoare înainte să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Administrarea acestui medicament

- Spuneți-i însoțitorului că luați Rivastigmină Teva.
- Pentru a beneficia de efectele medicamentului, luați-l zilnic.
- Luați Rivastigmină Teva de două ori pe zi, dimineața și seara, cu alimente.
- Înghițiți capsulele întregi, cu lichide.
- Nu deschideți și nu sfărâmați capsulele.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Rivastigmină Teva

Dacă ați luat accidental mai mult Rivastigmină Teva decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Unele persoane care au luat accidental mai mult Rivastigmină Teva au prezentat senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree, hipertensiune arterială și halucinații. De asemenea, poate să apară răirea băților inimii și leșin.

Dacă uitați să luați Rivastigmină Teva

Dacă ați uitat să luați doza de Rivastigmină Teva, așteptați și administrați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Rivastigmină Teva poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să prezentați mai frecvent reacții adverse când începeți să utilizați medicamentul sau când creșteți doza. De regulă, reacțiile adverse vor dispărea lent pe măsură ce organismul dumneavoastră se obișnuiește cu medicamentul.

Frecvența este definită după cum urmează:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 pacient din 10)

Frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 100)

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)

Rare (afectează 1 până la 10 pacienți din 10000)

Foarte rare (afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Foarte frecvente

- Amețeli
- Lipsa poftei de mâncare
- Probleme la nivelul stomacului cum sunt senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree

Frecvente

- Anxietate
- Transpirații
- Dureri de cap
- Arsuri în capul pieptului
- Pierdere în greutate
- Dureri de stomac
- Agitație
- Oboseală sau slăbiciune
- Stare generală de rău
- Tremor sau confuzie

Mai puțin frecvente

- Depresie
- Dificultăți în a dormi
- Leșin sau căderi accidentale
- Modificări ale funcției hepatice

Rare

- Dureri în piept
- Erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime
- Crize (atacuri) convulsive
- Ulcer la nivelul stomacului sau intestinului

Foarte rare

- Tensiune arterială mare
- Infecții ale căilor urinare
- Vederea unor lucruri care nu există (halucinații)
- Probleme cu ritmul cardiac, cum ar fi ritm prea rapid sau prea lent
- Sângerări gastro-intestinale - sânge în scaun sau vărsături cu sânge
- Inflamația pancreasului – semnele includ durere severă în partea superioară a abdomenului, asociată adesea cu senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor

Frecvență necunoscută

- Vărsături severe care pot duce la o ruptură a tubului care unește gura și stomacul (esofag)
- Deshidratare (pierderea prea multor lichide)
- Tulburări hepatice (îngălbenirea pielii, a albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă sau greață inexplicabilă, vărsături, oboseală și lipsa poftei de mâncare)
- Agresivitate, agitație
- Ritm cardiac neregulat

Pacienții cu demență și boala Parkinson

Acești pacienți prezintă mai frecvent unele reacții adverse. De asemenea, prezintă unele reacții adverse suplimentare:

Foarte frecvente

- Tremor

Frecvente

- Anxietate
- Agitație
- Ritm cardiac lent
- Dificultate în a dormi
- Prea multă salivă și deshidratare
- Mișcări anormal de încete sau incontrolabile
- Agravarea bolii Parkinson sau apariția de simptome similare – cum sunt rigiditate musculară, dificultate în efectuarea mișcărilor

Mai puțin frecvente

- Ritm cardiac neregulat și control redus asupra mișcărilor

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate cu Rivastigmină Teva plasturi transdermici și care pot apărea și la administrarea de capsule:

Frecvente

- Febră

- Stare de confuzie severă

Dacă apar astfel de simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ RIVASTIGMINĂ TEVA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Rivastigmină Teva după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Rivastigmină Teva

Substanța activă este rivastigmina

Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule conține 1,5 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

Rivastigmină Teva 3 mg capsule conține 3 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule conține 4,5 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

Rivastigmină Teva 6 mg capsule conține 6 mg rivastigmină sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină

Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei - celuloză microcristalină, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu

Învelișul capsulei – dioxid de titan (E171), gelatină și cerneală pentru inscripționare Negru S-1-17822/S-1-17823 (shellac 45 % în etanol conținând oxid negru de fer, alcool N-butilic, alcool izopropilic, alcool propilic și hidroxid de amoniu. În plus, Rivastigmin Teva 3 mg, 4,5 mg și 6 mg capsule conțin oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Rivastigmină Teva și conținutul ambalajului

Capsulă

- Rivastigmină Teva 1,5 mg capsule: prezintă un capac alb inscripționat cu „R” și corp alb inscripționat cu „1,5”
- Rivastigmină Teva 3 mg capsule: prezintă un capac de culoarea pielii inscripționat cu „R” și corp de culoarea pielii inscripționat cu „3”
- Rivastigmină Teva 4,5 mg capsule: prezintă un capac de culoare portocalie inscripționat cu „R” și corp de culoare portocalie inscripționat cu „4,5”
- Rivastigmină Teva 6 mg capsule: prezintă un capac de culoare portocalie inscripționat cu „R” și corp de culoarea pielii inscripționat cu „6”.

Rivastigmină Teva capsule este disponibil în cutii cu blistere conținând 28, 56 și 112 capsule, blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 50 x 1 capsule și flacoane a 250 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorii

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producător:

TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen,
Ungaria

sau
TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82, H-2100 Gödöllő,
Ungaria

sau
TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG,
Marea Britanie

sau
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, Postbus 552,
2003 RN Haarlem,
Olanda

sau
TEVA Santé SA
Rue Bellocier, 89107 Sens
Franța

sau
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Republica Cehă

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

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

España

Teva Genéricos Española, 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 Latvija
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>