

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivastigmină Teva 2 mg/ml soluție orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține hidrogenotartrat de rivastigmină corespunzător la rivastigmină bază 2 mg.

Excipienți: glucoză 0,012 mg și benzoat de sodiu 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Rivastigmină Teva 2 mg/ml soluție orală este o soluție galben-verzuie, limpede.

### 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.

##### Doze

Rivastigmina soluție orală trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și la masa de seară. Cantitatea de soluție prescrisă va fi extrasă din recipient utilizând seringă pentru dozare orală, furnizată. 1 ml soluție orală corespunde la 2 mg rivastigmină (vezi pct. 6.5).

Rivastigmina soluție orală poate fi înghițită direct din seringă. Rivastigmina soluție orală și rivastigmina capsule se pot substitui reciproc, în doze egale.

##### 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 trei zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea treptată a 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. Cu toate acestea, din cauza expunerii crescute în cadrul acestor populații trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea treptată a 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 în funcție de doză. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, rivastigmina soluție orală poate fi utilizată la această categorie de pacienți cu condiția unei monitorizări atente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Rivastigmina nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, rivastigmină, la alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Antecedente de reacții adverse la locul de aplicare care sugerează dermatita de contact alergică la aplicarea plasturelui cu rivastigmină (vezi pct. 4.4).

### **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 trei zile, el trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Pot apărea reacții adverse cutanate la locul de aplicare a plasturelui cu rivastigmină, care sunt, de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate. Aceste reacții nu sunt un indiciu al sensibilizării. Cu toate acestea, utilizarea plasturelui cu rivastigmină poate conduce la apariția dermatitei de contact alergice.

Trebuie suspectată dermatita de contact alergică dacă reacțiile apărute la locul de aplicare depășesc dimensiunea plasturelui, dacă există dovezi ale unei reacții locale mai intense (de exemplu eritem extins, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienților care dezvoltă reacții adverse la locul de aplicare, care sugerează dermatita de contact alergică la plasturele cu rivastigmină și care încă necesită tratament cu rivastigmină, trebuie să le fie administrată rivastigmină cu administrare orală numai după efectuarea testelor la alergii cu rezultate negative și sub atentă supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasture să nu li se poată administra rivastigmina în nicio formă de prezentare.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață ale pacienților care au prezentat dermatită alergică (diseminată) la administrarea de rivastigmină, indiferent de calea de administrare (orală, transdermică). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Pacienții și persoanele însoțitoare trebuie să fie instruiți ca atare.

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 a diareei prelungite, pot fi tratați cu fluide administrate intravenos și se poate reduce doza sau întrerupe tratamentul, dacă aceste semne și simptome 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.

La pacienții cărora li s-au administrat anumite medicamente inhibitoare de colinesterază, inclusiv rivastigmină poate apărea prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă. Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, în special la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție în cazul administrării la pacienți cu antecedente personale sau heredocolaterale de prelungire a intervalului QTc sau cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cum sunt pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmie, predispoziție pentru hipotasemie sau hipomagneziemie sau cei care utilizează concomitent medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor. De asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG). (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu sindrom de nod 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). Trebuie respectate cu strictețe recomandările privind ajustarea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, rivastigmina poate fi utilizată 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.

#### Excipienți

##### *Glucoză*

Pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

##### *Sodiu benzoat (E211)*

Acest medicament conține 1,0 mg sodiu benzoat (E211) în fiecare ml.

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **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 anestezicelor. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice și efectele aditive posibile, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice (de exemplu, oxibutinină, tolterodină).

Au fost raportate efecte aditive care au dus la apariția bradicardiei (care poate duce la sincopă) la administrarea concomitentă a diferite beta-blocante (inclusiv atenolol) și a rivastigminei. Se anticipează că beta-blocantele cardiovasculare vor fi asociate cu cel mai ridicat risc; totuși, au fost primite și raportări de la pacienții care utilizează alte beta-blocante. Prin urmare, trebuie procedat cu

precauție când rivastigmina este combinată cu beta-blocante și alte medicamente pentru tratarea bradicardiei (de exemplu, medicamente antiaritmice de clasa III, antagoniști ai canalelor de calciu, glicozide digitale, pilocarpină).

Deoarece bradicardia constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, combinația de rivastigmină și medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor, cum sunt antipsihoticele, și anume unele fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină), benzamide (sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, veralipridă), pimozidă, haloperidol, droperidol, cisapridă, citalopram, difemanil, eritromicină IV, halofantrin, mizolastin, metadonă, pentamidină și moxifloxacină, trebuie observată cu precauție și, de asemenea, poate fi necesară monitorizarea clinică (EKG).

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 intracardiace 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**

##### Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metaboliții acesteia au traversat placenta. Nu se cunoaște dacă acest lucru are loc și la om. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. 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.

##### Alăptarea

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.

##### Fertilitatea

Nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere la șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele rivastigminei asupra fertilității la om.

#### **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**

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

##### Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 și tabelul 2 sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând 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).

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

**Tabelul 1**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte rare	Infecție urinară
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Anorexie
Frecvente	Scăderea apetitului alimentar
Cu frecvență necunoscută	Deshidratare
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Coșmaruri
Frecvente	Agitație
Frecvente	Confuzie
Frecvente	Anxietate
Mai puțin frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie
Foarte rare	Halucinații
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, neliniște
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Amețeală
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Tremor
Mai puțin frecvente	Sincopă
Rare	Convulsii
Foarte rare	Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson)
<b>Tulburări cardiace</b>	
Rare	Angină pectorală
Foarte rare	Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie)
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte rare	Hipertensiune arterială
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
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).
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Hipersudorație

Rare	Erupții cutanate tranzitorii
Cu frecvență necunoscută	Prurit, dermatită alergică (diseminată)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Cădere
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Scădere în greutate

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate cu rivastigmină plasturi transdermici: delir, pirexie, apetit alimentar scăzut, incontinență urinară (frecvente), hiperactivitate psihomotorie (mai puțin frecvente), eritem, urticarie, vezicule, dermatită alergică (cu frecvență necunoscută).

Tabelul 2 indică reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice efectuate la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, tratați cu rivastigmină capsule.

**Tabelul 2**

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Apetit alimentar scăzut
Frecvente	Deshidratare
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Insomnie
Frecvente	Anxietate
Frecvente	Agitație
Frecvente	Halucinații vizuale
Frecvente	Depresie
Cu frecvență necunoscută	Agresivitate
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Tremor
Frecvente	Amețeală
Frecvente	Somnolență
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Boala Parkinson (agravare)
Frecvente	Bradichinezie
Frecvente	Dischinezie
Frecvente	Hipochinezie
Frecvente	Rigiditate Cogwheel
Mai puțin frecvente	Distonie
<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvente	Bradicardie
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	Bloc atrio-ventricular
Cu frecvență necunoscută	Boala nodului sinusal
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață
Foarte frecvente	Vărsături
Frecvente	Diaree
Frecvente	Dureri abdominale și dispepsie
Frecvente	Hipersecreție salivară
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Hipersudorație
Cu frecvență necunoscută	Dermatită alergică (diseminată)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Căderi
Frecvente	Oboseală și astenie
Frecvente	Tulburări de mers
Frecvente	Mers caracteristic bolii Parkinson

Au fost observate următoarele reacții adverse în cadrul unui studiu la pacienți cu demență asociată cu boala Parkinson tratată cu rivastigmină plasturi transdermici: agitație (frecvente).

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**

<b>Evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson</b>	<b>Rivastigmină n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse pre-definite (EA)	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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **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 la 24 ore de la administrarea supradozei.

A fost raportată toxicitate colinergică, cu simptome muscarinice care sunt observate în caz de intoxicații moderate, de exemplu, mioză, eritem, tulburări digestive, inclusiv durere abdominală, greață, vărsături și diaree, bradicardie, bronhospasm și secreții bronșice crescute, hiperhidroză, urinare și/sau defecare involuntare, lacrimație, hipotensiune arterială și hipersecreție salivară.

În cazurile mai severe, pot apărea efecte nicotinic, cum sunt slăbiciune musculară, fasciculații, crize convulsive și stop respirator, cu posibil rezultat letal.

Suplimentar, după punerea pe piață, au existat cazuri de amețeli, tremor, cefalee, somnolență, stare de confuzie, hipertensiune arterială, halucinații și stare generală de rău.

### 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: psihoanaleptice, 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 funcționali. 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. (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (Scala de evaluare a bolii Alzheimer – Subscala cognitivă), evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (Analiza modificărilor percepute de clinician pe bază de interviu-Plus), o apreciere cuprinzătoare, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (Progressive Deterioration Scale (Scala deteriorării progresive), 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) 10-24.

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**

Măsurarea răspunsului	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
	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) de 10-24. 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 funcția cognitivă 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 ±	23.8 ± 10.2 <b>2.1 ± 8.2</b>	24.3 ± 10.5 -0.7 ± 7.5	n/a <b>3.8 ± 1.4</b>	n/a 4.3 ± 1.5

DS Modificare medie la 24 săptămâni ± DS				
Diferența tratamentului ajustat	2.88 <sup>1</sup>		n/a	
Valoarea p comparativ cu placebo	<0.001 <sup>1</sup>		0.007 <sup>2</sup>	
<b>Populația ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	24.0 ± 10.3 <b>2.5 ± 8.4</b>	24.5 ± 10.6 -0.8 ± 7.5	n/a <b>3.7 ± 1.4</b>	n/a 4.3 ± 1.5
Diferența tratamentului ajustat	3.54 <sup>1</sup>		n/a	
valoarea p comparativ cu placebo	<0.001 <sup>1</sup>		<0.001 <sup>2</sup>	

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

<sup>2</sup> 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

Cu toate că, 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**

<b>Demența asociată bolii Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmină</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Rivastigmină</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacienți cu halucinații vizuale</b>		<b>Pacienți fără halucinații vizuale</b>	
<b>Populația ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială medie ± DS Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	25.4 ± 9.9 <b>1.0 ± 9.2</b>	27.4 ± 10.4 -2.1 ± 8.3	23.1 ± 10.4 <b>2.6 ± 7.6</b>	22.5 ± 10.1 0.1 ± 6.9
Diferența tratamentului ajustat	4.27 <sup>1</sup>		2.09 <sup>1</sup>	
valoarea p comparativ cu placebo	0.002 <sup>1</sup>		0.015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacienți cu demență moderată (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacienți cu demență ușoară (MMSE 18-24)</b>	
<b>Populația ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie ± DS Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	32.6 ± 10.4 <b>2.6 ± 9.4</b>	33.7 ± 10.3 -1.8 ± 7.2	20.6 ± 7.9 <b>1.9 ± 7.7</b>	20.7 ± 7.9 -0.2 ± 7.5
Diferența tratamentului	4.73 <sup>1</sup>		2.14 <sup>1</sup>	

ajustat		
valoarea p comparativ cu placebo	0.002 <sup>1</sup>	0.010 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivastigmină la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul demenței Alzheimer și în tratamentul demenței la pacienți cu boala Parkinson idiopatică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 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 soluție orală împreună cu alimente întârzie absorbția (tmax) cu 74 minute și scade Cmax cu 43% și crește ASC cu aproximativ 9%.

### 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 studiilor *in vitro*, nu se anticipează nicio interacțiune farmacocinetică la administrarea medicamentelor metabolizate de către următoarele izoenzime ale citocromilor: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP2B6. Pe baza datelor obținute din studiile 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.

### Eliminare

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metabolizilor 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.

O analiză populațională farmacocinetică a evidențiat faptul că utilizarea nicotinei crește clearance-ul oral al rivastigminei cu 23% la pacienții cu boala Alzheimer (n=75 fumători și 549 nefumători), în urma administrării rivastigminei sub formă de capsule orale, în doze de până la 12 mg/zi.

### Vârșnici

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.

### Insuficiență hepatică

Cmax 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.

### Insuficiență renală

C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sup>4</sup> ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ. De asemenea, principalul metabolit NAP226-90 nu a evidențiat un potențial genotoxic.

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. În studiile cu administrare orală la șobolani masculi și femele, nu au fost observate reacții adverse ale rivastigminei asupra fertilității sau funcției de reproducere nici la genitori, nici la puii acestora.

Într-un studiu la iepure, a fost identificată posibilitatea apariției unei iritații ușoare la nivelul ochilor/mucoaselor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Benzoat de sodiu (E211)

Citrat de sodiu

Acid citric

Colorant galben 06 098 constituit din: galben de chinolină (E104), glucoză, sulfat de sodiu și dioxid de siliciu

Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Rivastigmină Teva soluție orală trebuie utilizat în termen de 1 lună de la deschiderea flaconului

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra flaconul în poziție verticală

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Rivastigmină Teva 2 mg/ml soluție orală este disponibil într-un flacon de sticlă brună cu capacitatea de 125 ml, conținând 120 ml soluție orală, cu capac filetat din PP/PE, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, adaptor pentru flacon (PIBA) LDPE și seringă pentru administrare orală din PP marcată în ml (mililitri). 1 ml soluție orală corespunde la 2 mg rivastigmină.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Cantitatea de soluție prescrisă se extrage din flacon utilizând seringă pentru dozare orală disponibilă.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva Pharmaceuticals SRL  
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13  
Corp C1, parter, Biroul P30  
Sector 1, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8150/2015/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Reînnoire autorizație – septembrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024