

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rivastigmină Arena 1,5 mg capsule

Rivastigmină Arena 3 mg capsule

Rivastigmină Arena 4,5 mg capsule

Rivastigmină Arena 6 mg capsule

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Rivastigmină Arena 1,5 mg capsule

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

Rivastigmină Arena 3 mg capsule

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

Rivastigmină Arena 4,5 mg capsule

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

Rivastigmină Arena 6 mg capsule

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule

Rivastigmină Arena 1,5 mg

Capsule nr. 2 cu capac și corp galben opac conținând o pulbere albă sau aproape albă.

Rivastigmină Arena 3 mg

Capsule nr. 2 cu capac și corp portocaliu opac conținând o pulbere albă sau aproape albă.

Rivastigmină Arena 4,5 mg

Capsule nr. 2 cu capac și corp roșu opac conținând o pulbere albă sau aproape albă.

Rivastigmină Arena 6 mg

Capsule nr. 2 cu capac roșu opac și corp portocaliu opac conținând o pulbere albă sau aproape albă.

## **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 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 trei 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 în funcție de doză. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați. Cu toate acestea, Rivastigmină Arena capsule poate fi utilizat la această categorie de pacienți cu condiția unei monitorizări atente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Copii și adolescenți

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

## **4.3 Contraindicații**

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, rivastigmină, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 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 plasurele 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 atență supraveghere medicală. Este posibil ca unor pacienți sensibilizați la rivastigmină prin expunere la rivastigmină plasure 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 întrerupt (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.

Rivastigmina poate determina apariția bradicardiei, care constituie un factor de risc în apariția torsadei vârfurilor, mai ales la pacienții cu factori de risc. Se recomandă precauție la pacienții cu risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor; de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii, predispoziție la hipokaliemie sau hipomagneziemie sau utilizarea concomitentă împreună cu medicamente cunoscute a induce prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5 și 4.8).

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). 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 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 și reacțiile adverse suplimentare, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice. Rivastigmina poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice (de exemplu, oxibutinină, tolterodină).

Au fost raportate reacții adverse suplimentare 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 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 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 mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

La animalele gestante, rivastigmina și/sau metabolii 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 influență mică 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 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); 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 Frecvente Cu frecvență necunoscută	Anorexie Scăderea apetitului alimentar Deshidratare
<b>Tulburări psihice</b> Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Coșmaruri Agitație Confuzie Anxietate Insomnie Depresie Halucinații Agresivitate, agitație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare	Amețeală Cefalee Somnolență Tremor Sincopă Convulsii Simptome extrapiramidale (inclusiv agravarea bolii Parkinson)
<b>Tulburări cardiace</b> Rare Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Angină pectorală Aritmii (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie) Boala nodului sinusal.
<b>Tulburări vasculare</b> Foarte rare	Hipertensiune arterială
<b>Tulburări gastro-intestinale</b> Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare	Greață Vărsături Diaree Dureri abdominale și dispepsie Ulcer gastric și duodenal Hemoragie gastro-intestinală 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 Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcției hepatice Hepatiță
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> Frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Hiperhidroză Erupție cutanată tranzitorie Prurit, dermatită alergică (diseminată)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Oboseală și astenie Stare generală de rău Căderi
<b>Investigații diagnostice</b> Frecvente	Scădere în greutate

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

**Tabelul 2**

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

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

Se efectuează studii referitoare la comportarea pacienților cu demență asociată bolii Parkinson cu evenimente adverse predefinite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: adr@anm.ro  
Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 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 defectare involuntare, lacrimație, hipotensiune arterială și hipersecreție salivară.

În cazurile mai severe, pot apărea efecte nicotinică, 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 funcțional. Astfel, rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficitul cognitiv mediat 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. (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 globală, 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) cuprins între 10 și 24.

În tabelul 3 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 3**

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) 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 4**

<b>Demența asociată bolii Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Exelon</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADCS-CGIC Exelon</b>	<b>ADCS-CGIC Placebo</b>
<b>Populația ITT + RDO</b>	(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
Modificarea medie la 24 săptămâni ± DS	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 <sup>1</sup>			Nu e cazul
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	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificarea medie la 24 săptămâni ± DS	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54 <sup>1</sup>			Nu e cazul
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

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 5).

**Tabelul 5**

<b>Demența asociată bolii Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Exelon</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Exelon</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	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	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	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Diferența tratamentului ajustat		4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>
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

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivastigmină la toate subgrupele 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 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 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 <sup>14</sup>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.

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.

#### 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.

#### Insuficiență hepatică

C<sub>max</sub> 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 metabolizii săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a corelat cu suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metabolizii 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.

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**

#### Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Capsulă pentru Rivastigmină Arena 1,5 mg

Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Gelatină

#### Capsulă pentru Rivastigmină Arena 3 mg, 4,5 mg, 6 mg

Oxid roșu de fer (E172)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 capsule.  
Cutie cu 6 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 capsule.  
Cutie cu 11 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Arena Group S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31, Sector 2, cod 024022, București, România

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

10905/2018/01-03

10906/2018/01-03

10907/2018/01-03

10908/2018/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul ANMDM.