

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina Teva Italia 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina Teva Italia 3 mg capsule rigide
Rivastigmina Teva Italia 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina Teva Italia 6 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene: rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.
Ogni capsula contiene: rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.
Ogni capsula contiene: rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.
Ogni capsula contiene: rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Rivastigmina Teva Italia 1,5 mg capsule rigide

Capsule di gelatina dura con testa color giallo opaco e corpo color giallo opaco di misura 2, contenenti polvere biancastra o leggermente gialla.

Rivastigmina Teva Italia 3 mg capsule rigide

Capsule di gelatina dura con testa color arancione opaco e corpo color arancione opaco di misura 2, contenenti polvere biancastra o leggermente gialla.

Rivastigmina Teva Italia 4,5 mg capsule rigide

Capsule di gelatina dura con testa color rosso opaco e corpo color rosso opaco di misura 2, contenenti polvere biancastra o leggermente gialla.

Rivastigmina Teva Italia 6 mg capsule rigide

Capsule di gelatina dura con testa color rosso opaco e corpo color arancione opaco di misura 2, contenenti polvere biancastra o leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.
Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o demenza associata al morbo di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata secondo le attuali linee guida. Iniziare la terapia con rivastigmina solo se è disponibile un

“caregiver” (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l’assunzione del farmaco da parte del paziente.

Posologia

La Rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

La dose iniziale è di 1,5 mg due volte al giorno. Se la dose è ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, può essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 mg ed in seguito a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento si osservano reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale o perdita dell’appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata a morbo di Parkinson, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. Qualora gli effetti collaterali persistano, la dose deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata o il trattamento interrotto.

Dose di mantenimento

La dose efficace è 3-6 mg due volte al giorno; per trarre il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono assumere il più alto dosaggio tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere proseguito fino a quando si riscontra un beneficio terapeutico. Pertanto, il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Qualora dopo 3 mesi di trattamento con la dose di mantenimento non sia più riscontrabile nel paziente una riduzione dei sintomi della demenza, il trattamento dovrebbe essere interrotto. L’interruzione del trattamento dovrebbe essere considerata anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Tuttavia, l’effetto del trattamento è risultato maggiore nei pazienti con morbo di Parkinson con demenza moderata. Allo stesso modo si è osservato un effetto più importante del trattamento nei pazienti con morbo di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l’effetto terapeutico in studi clinici controllati rispetto al placebo della durata di oltre 6 mesi.

Ripresa della terapia dopo interruzione

Se si interrompe il trattamento per tre giorni, è necessario ricominciare la terapia con la dose di 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio dovrebbe essere eseguita come sopra descritto.

Compromissione renale ed epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da compromissione renale ed epatica lieve o moderata. Tuttavia a causa dell’aumentata esposizione al medicinale in queste popolazioni, la dose deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale poiché i pazienti con compromissione renale o epatica clinicamente significative possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti.

Pazienti con grave compromissione epatica non sono stati oggetto di studio, tuttavia rivastigmina capsule può essere utilizzata in questa popolazione di pazienti, purché siano attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di rivastigmina nella popolazione pediatrica nel trattamento della demenza di Alzheimer.

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente elencati al paragrafo 6.1

Precedenti episodi di reazione al sito di applicazione verificatisi con rivastigmina cerotto, riconducibili a dermatite allergica da contatto (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse aumenta in genere a dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per tre giorni, ricominciare la terapia con la dose di 1,5 mg due volte al giorno per ridurre la possibilità di reazioni avverse (es. vomito).

Con rivastigmina cerotto si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di rivastigmina cerotto può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Si deve sospettare una dermatite allergica da contatto se le reazioni al sito di applicazione si estendono oltre la zona in cui è stato applicato il cerotto, se c'è evidenza di una reazione locale più intensa (per esempio eritema in aumento, edema, papule, vescicole) e se i sintomi non migliorano significativamente nelle 48 ore successive alla rimozione del cerotto. In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti in cui si verificano reazioni al sito di applicazione riconducibili a dermatite allergica da contatto dovuto a rivastigmina cerotto e che richiedono ancora il trattamento con rivastigmina devono passare alla somministrazione orale di rivastigmina solo dopo aver verificato la negatività al test allergologico e sotto stretta supervisione del medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione a rivastigmina cerotto non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di dermatite allergica (disseminata) indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti e i "caregivers" (coloro che assistono abitualmente i pazienti) devono essere istruiti in merito.

Titolazione della dose: Poco dopo l'aumento della dose si sono presentate reazioni avverse (es. ipertensione ed allucinazioni nei pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, nei pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi la rivastigmina è stata sospesa (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti, e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione dell'incremento della dose (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni avverse si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti che mostrano segni o sintomi di disidratazione in seguito a vomito o diarrea prolungati possono essere trattati con fluidi endovena e con la riduzione del dosaggio o l'interruzione del

trattamento, se riconosciuti e trattati tempestivamente. La disidratazione può essere associata ad eventigravi.

I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso. L'uso degli inibitori della colinesterasi, incluso la rivastigmina, è stato associato alla perdita in peso in questi pazienti. Durante la terapia, il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

In caso di vomito di grado severo associato al trattamento con rivastigmina, rivedere il dosaggio somministrato come da paragrafo 4.2. Alcuni casi di vomito di grado severo sono stati associati alla rottura dell'esofago (vedere paragrafo 4.8). Tali effetti si sono verificati in particolare in seguito ad un incremento del dosaggio o alla somministrazione di dosi elevate di rivastigmina.

Rivastigmina può causare bradicardia, che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, principalmente in pazienti con fattori di rischio. Si raccomanda cautela in pazienti a maggior rischio di sviluppare torsione di punta; per esempio, quelli con insufficienza cardiaca scompensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmia, predisposizione all'ipokaliemia o all'ipomagnesiemia, o che assumono in concomitanza medicinali noti per indurre prolungamento del QT e/o torsione di punta (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina nei pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8).

La rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. E' consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti a tali condizioni.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

Non è ancora stato studiato l'effetto di rivastigmina in pazienti con grave forma di demenza da Alzheimer o associata al morbo di Parkinson, altri tipi di demenza o in altri tipi di disturbi della della memoria (es. declino cognitivo legato all'età), pertanto l'uso non è raccomandato in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Nei pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson è stato riscontrato un peggioramento (inclusa bradicinesia, discinesia, andatura irregolare) ed un aumento dell'incidenza o della gravità del tremore (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi è stato necessario sospendere il trattamento con rivastigmina (es. sospensione causata da tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina vs 0% in placebo). Si richiede il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni speciali

I pazienti affetti da compromissione renale o epatica clinicamente significative possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Il dosaggio deve essere accuratamente titolato in base alla tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzione epatica non sono stati studiati. La rivastigmina può comunque essere utilizzata in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela quando si selezionano gli agenti anestetici. Se si rendesse necessario, si deve considerare la possibilità di aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici ed i possibili effetti additivi, la rivastigmina non va somministrata in associazione ad altri farmaci colinomimetici. Rivastigmina può interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici (ad es. ossibutinina, tolterodina).

Con l'uso combinato di diversi beta bloccanti (compreso atenololo) e rivastigmina, sono stati riportati effetti additivi che portano a bradicardia (che può determinare sincope). Si prevede che i beta bloccanti cardiovascolari siano associati al rischio maggiore, ma sono state ricevute segnalazioni anche in pazienti in trattamento con altri beta bloccanti. Pertanto, si raccomanda cautela quando rivastigmina è utilizzata in combinazione con beta bloccanti ed anche con altri agenti bradicardizzanti (es. antiaritmici di classe III, antagonisti del canale del calcio, glicoside digitalico, pilocarpina).

Poiché la bradicardia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di torsione di punta, quando rivastigmina viene associata a medicinali che possono provocare torsione di punta, come antipsicotici quali alcune fenotiazine (clorpromazina, levomepromazina), benzamidi (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, aloperidolo, droperidolo, cisapride, citalopram, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, metadone, pentamidina e moxifloxacina, si deve prestare cautela e può anche essere richiesto il monitoraggio clinico (ECG).

Non è stata osservata nessuna interazione farmacocinetica fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina in studi condotti su volontari sani. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è influenzato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, interazioni metaboliche con altri medicinali sembrano improbabili, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza.

In studi peri/postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione.

La rivastigmina non deve essere usata in gravidanza, a meno che sia realmente necessaria.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina è escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano, quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare veicoli o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina ha un'influenza moderata o minore sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza, trattati con rivastigmina, di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati (ADR) più frequenti sono quelli gastrointestinali, compreso nausea (38%) e vomito (23%), specialmente durante la fase di titolazione. Le donne sono risultate maggiormente sensibili degli uomini a reazioni avverse gastrointestinali e perdita di peso.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse in Tabella 1 e tabella 2 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sono state riscontrate le seguenti reazioni avverse, elencate nella **Tabella 1**, nei pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Tabella 1

Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia
Comune	Diminuzione dell'appetito
Non nota	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Incubi Agitazione Confusione Ansia
Non comune	Insomnia Depressione
Molto raro	Allucinazioni
Non nota	Aggressione (azione violenta), irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Capogiri
Comune	Cefalea Sonnolenza Tremore
Non comune	Sincope
Raro	Crisi convulsive
Molto raro	Sintomi extrapiramidali (compreso peggioramento del morbo di Parkinson)
Patologie cardiache	
Raro	Angina pectoris
Molto raro	Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia)

Non nota	Sindrome del seno malato
Patologie vascolari	
Molto raro	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea Vomito Diarrea
Comune	Dolore addominale e dispepsia
Raro	Ulcera gastrica e duodenale
Molto raro	Emorragia gastrointestinale Pancreatite
Non noto	Alcuni casi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.4).
Patologie epatobiliari	
Non comune	Test di funzionalità epatica elevati
Non nota	Epatite
Patologie del tessuto sottocutaneo e della cute	
Comune	Iperidrosi
Raro	Eruzione cutanea
Non nota	Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Affaticamento e astenia Malessere
Non comune	Cadute
Esami diagnostici	
Comune	Calo ponderale

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state osservate con rivastigmina cerotti transdermici: delirio, piressia, appetito ridotto, incontinenza urinaria (comune), iperattività psicomotoria (non comune), eritema, orticaria, vescicole, dermatite allergica (non nota).

La **Tabella 2** mostra le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici condotti in pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson trattati con rivastigmina capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Appetito ridotto
	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia Ansia Irrequietezza Allucinazioni visive Depressione
Non nota	Aggressione (azione violenta)
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Tremore
Comune	Capogiri Sonnolenza Cefalea Morbo di Parkinson (peggioramento) Bradicinesia

	Discinesia Ipocinesia Rigidità a ruota dentata
Non comune	Distonia
Patologie cardiache	
Comune	Bradycardia
Non comune	Fibrillazione atriale Blocco atrio-ventricolare
Non nota	Sindrome del seno malato
Patologie vascolari	
Comune	Ipertensione
Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea Vomito
Comune	Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite
Patologie del tessuto sottocutaneo e della cute	
Comune	Iperidrosi
Non nota	Dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Cadute
Comune	Affaticamento ed astenia Alterazione dell'andatura Andatura parkinsoniana

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state osservate durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina cerotti transdermici: agitazione (comune).

Tabella 3: elenca il numero e la percentuale di pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico di 24 settimane condotto nei pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson trattati con rivastigmina, in cui si sono verificati effetti indesiderati pre-definiti che potrebbero riflettere un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Effetti indesiderati predefiniti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata a morbo di Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Totale dei pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale dei pazienti con effetti indesiderati predefiniti	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremore	37 (10,2)	7 (3,9)
Cadute	21 (5,8)	11 (6,1)
Morbo di Parkinson (peggioramento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Ipersecrezione salivare	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Morbo di Parkinson	8 (2,2)	1 (0,6)
Ipocinesia	1 (0,3)	0
Disturbo del movimento Bradicinesia	1 (0,3)	0
Distonia	9 (2,5)	3 (1,7)
Andatura anormale	3 (0,8)	1 (0,6)
Rigidità muscolare	5 (1,4)	0
Disturbo dell'equilibrio		

Rigidità muscolo-scheletrica	1 (0,3)	0
Irrigidimenti	3 (0,8)	2 (1,1)
Disfunzione motoria	3 (0,8)	0
	1 (0,3)	0
	1 (0,3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina 24 ore dopo l'episodio di sovradosaggio.

E' stata segnalata tossicità colinergica con sintomi muscarinici che si osservano in caso di moderato avvelenamento come miosi, vampate di calore, disturbi digestivi inclusi dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, bradicardia, broncospasmo e aumento delle secrezioni bronchiali, iperidrosi, minzione e/o defecazione involontarie, lacrimazione, ipotensione e ipersecrezione salivare.

Nei casi più gravi si possono sviluppare effetti nicotinici come debolezza muscolare, fascicolazioni, crisi convulsive e arresto respiratorio con possibile esito fatale.

Inoltre, dopo la commercializzazione sono stati riportati episodi di capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, stato confusionale, ipertensione, allucinazioni e malessere.

Gestione

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomitograve, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici
Codice ATC: N06DA03

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi e del butirilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata a malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce

l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell' AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg quando somministrata due volte al giorno, la massima dose testata.

L'inibizione dell'attività della butirilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale in 14 pazienti affetti da Alzheimer sottoposti a trattamento con rivastigmina è risultata simile a quella osservata per l' AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia della rivastigmina è stata valutata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifico, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del Medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche quali acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I pazienti osservati presentavano un punteggio del MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella **Tabella 4**, riportata di seguito. In questi studi era stato definito a priori un miglioramento rilevante dal punto di vista clinico, un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno 10% della PDS.

La stessa tabella mostra una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei soggetti responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano ed il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	<i>Intent to Treat</i>		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6–12 mg n=473	Placebo n=472	Rivastigmina 6–12 mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

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

Studi clinici nella demenza associata con morbo di Parkinson

L'efficacia di rivastigmina nella demenza associata al morbo di Parkinson è stata dimostrata nella fase in doppio cieco di uno studio multicentrico controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, e nella sua estensione in aperto della durata di 24 settimane. I pazienti sottoposti allo studio presentavano un punteggio del MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata mediante l'uso di due scale indipendenti, valutate ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento della durata di 6 mesi come riportato nella sottostante **Tabella 5**: la ADAS-Cog, (una scala di valutazione della capacità cognitiva), e la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabella 5

Demenza associata al Morbo di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
Popolazione ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Linea di base media ± DS	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3.8 ± 1.4	4.3 ± 1.5
Differenza dei trattamenti aggiustato	2,88 ¹		n/a	
Valore p verso placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Popolazione ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Linea di base media ± DS	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3.7 ± 1.4	4.3 ± 1.5
Differenza dei trattamenti aggiustato	3,54 ¹		n/a	
Valore p verso placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento ed il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento.

² I valori medi presentati per convenienza, analisi per categorie eseguita con test di Elteren
ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs; LOCF: Last Observation Carried Forward

Sebbene l'effetto del trattamento è stato dimostrato nella totalità della popolazione studiata, i dati suggeriscono che un effetto più ampio relativo al placebo è stato visto nel sottogruppo di pazienti con demenza di grado moderato associata al morbo di Parkinson. Allo stesso modo è stato osservato un effetto più importante del trattamento in quei pazienti con allucinazioni visive (vedere **Tabella 6**).

Tabella 6

Demenza associata al Morbo di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
Popolazione ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media Basale ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2.6 ± 7.6	0.1 ± 6.9
Differenza dei trattamenti	4,27 ¹		2,09 ¹	

aggiustato				
Valore p verso placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)	
Popolazione ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media Basale ± DS	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1.9 ± 7.7	-0.2 ± 7.5
Differenza dei trattamenti aggiustato	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valore p verso placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ In base all'ANCOVA con il trattamento ed il paese come fattori e la valutazione basale dell'ADAS-Cog come covariata. Un cambiamento positivo indica miglioramento. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

L'agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rivastigmina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Dopo una dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione

Il legame proteico con la rivastigmina è di circa il 40%. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi mediata dalla colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%).

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromiali: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. In base alle evidenze derivanti dagli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

Non è stata rilevata rivastigmina come tale nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ¹⁴C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti affetti da Alzheimer.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la

clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazione anziana

Anche se la biodisponibilità di rivastigmina è maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti con Alzheimer di età compresa tra 50 e 92 anni non hanno registrato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione epatica

I valori di C_{max} della rivastigmina sono circa più elevati del 60% ed i valori di AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti affetti da compromissione epatica moderata o lieve rispetto ai soggetti sani.

Compromissione renale:

I valori di C_{max} e AUC di rivastigmina sono due volte superiori nei soggetti affetti da compromissione renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC di rivastigmina nei soggetti affetti da compromissione renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi e cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità del modello animale su cui sono state eseguite le ricerche, non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata non mutagenica in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, fatta eccezione per un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte rispetto alla dose massima somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi condotti su topi e ratti alla massima dose tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo pari a 12 mg/die; tuttavia, rispetto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratti e conigli femmina gravidi non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Negli studi in cui rivastigmina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva sia nei genitori che nella prole.

In uno studio condotto nel coniglio, rivastigmina è stata identificata potenzialmente in grado di provocare una lieve irritazione di occhi/mucose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivastigmina Teva Italia 1,5 mg capsule rigide

Rivestimento Capsula:

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Contenuto:

Cellulosa microcristallina

Ipromellosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivastigmina Teva Italia 3 mg, 4,5 mg, 6 mg capsule rigide

Rivestimento Capsula:

Gelatina

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Contenuto:

Cellulosa microcristallina

Ipromellosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVdC/Al

Confezione da 20, 28, 30, 56, 60, 100, 112 o 120 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.

Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405019

1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC040405021

1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405033

1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405045

1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405058

1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405060
1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 112 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405072
1,5 MG CAPSULE RIGIDE" 120 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405084

3 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405096
3 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405108
3 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405110
3 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405122
3 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405134
3 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405146
3 MG CAPSULE RIGIDE" 112 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405159
3 MG CAPSULE RIGIDE" 120 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405161

4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405173
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405185
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405197
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405209
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405211
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405223
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 112 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405235
4,5 MG CAPSULE RIGIDE" 120 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405247

6 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405250
6 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405262
6 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405274
6 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405286
6 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405298
6 MG CAPSULE RIGIDE" 100 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405300
6 MG CAPSULE RIGIDE" 112 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405312
6 MG CAPSULE RIGIDE" 120 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL AIC 040405324

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 108 del 10/05/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO