RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina Sandoz GmbH 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
Rivastigmina Sandoz GmbH 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 5 cm^2 contiene 9 mg di rivastigmina.
Ogni cerotto transdermico rilascia 9,5 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 10 cm^2 contiene 18 mg di rivastigmina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

Rivastigmina Sandoz GmbH 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "RIV", "4.6 mg/24 h".

Rivastigmina Sandoz GmbH 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "RIV", "9.5 mg/24 h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che somministrino e controllino regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	**Cessione di rivastigmina *in vivo* in 24 ore**
Rivastigmina Sandoz GmbH 4,6 mg/24 ore	4,6 mg
Rivastigmina Sandoz GmbH 9,5 mg/24 ore	9,5 mg
Rivastigmina 13,3 mg/24 ore*	13,3 mg

*Il dosaggio 13,3 mg/24 h non è disponibile per questo prodotto. Per le condizioni in cui deve essere usato tale dosaggio, si prega di fare riferimento ad altri prodotti contenenti rivastigmina per i quali sono disponibili cerotti transdermici del dosaggio da 13,3 mg/24 h.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dose iniziale
Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dose di mantenimento
Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento se, a giudizio del medico, la dose di 4,6 mg/24 ore risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico.

Aumento della dose
9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera efficace raccomandata, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico. Se ben tollerata e solo dopo un minimo di sei mesi di trattamento alla dose di 9,5 mg/24 ore, il medico può decidere di aumentare la dose a 13,3 mg/24 ore nei pazienti che hanno dimostrato un significativo deterioramento cognitivo (es. peggioramento alla MMSE) e/o un declino funzionale (in base al giudizio del medico) durante il trattamento con la dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio clinico di rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente. Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora non sia più evidente un effetto terapeutico alla dose ottimale.

Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per più di tre giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici:
Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere paragrafo 5.2), i pazienti trattati con capsule o soluzione orale di rivastigmina possono passare a Rivastigmina Sandoz GmbH cerotti transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 3 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Popolazioni speciali

- Popolazione pediatrica: Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina Sandoz GmbH nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.
- Pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg: Si deve prestare particolare cautela nell'aumentare la dose oltre la dose efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore nei pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafo 4.4). Questi possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Compromissione della funzionalità epatica: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- Compromissione della funzionalità renale: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale, poiché i pazienti con compromissione della funzionalità renale clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione
I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della schiena (parte superiore o inferiore), della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfreghi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione:

- Rimuovere ogni giorno il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo (vedere paragrafo 4.9).
- Sostituire il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore. Applicare un solo cerotto alla volta (vedere paragrafo 4.9).
- Premere con decisione il cerotto per almeno 30 secondi con il palmo della mano fino a quando i margini aderiscono bene.
- Se il cerotto si stacca, applicare un nuovo cerotto per il resto del giorno, poi sostituirlo alla stessa ora.
- Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.
- Non esporre il cerotto a fonti di calore esterno (es. forte luce solare, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.
- Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi.

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo medicinale è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni 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 generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Errori di utilizzo e di dosaggio del medicinale che hanno determinato sovradosaggio
In seguito ad errori di utilizzo e di dosaggio con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH si sono verificate gravi reazioni avverse; in alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione e in rari casi il paziente è deceduto (vedere paragrafo 4.9). Nella maggior parte dei casi in cui si sono

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

verificati errori di utilizzo e di dosaggio, il vecchio cerotto non è stato rimosso quando è stato applicato quello nuovo, oppure sono stati utilizzati più cerotti contemporaneamente. Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per l'utilizzo dei cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi gastrointestinali
Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (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 eventi seri.

Perdita di peso
I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH deve essere controllato il peso corporeo dei pazienti.

Altre reazioni avverse
Si deve prestare attenzione alla prescrizione dei cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi convulsive in quanto i colinomimetici possono causare o peggiorare queste patologie;
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

Reazioni cutanee al sito di applicazione
Con i cerotti transdermici di rivastigmina si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. I pazienti e le persone che assistono abitualmente il paziente devono essere istruiti in merito.

Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di cerotti transdermici di rivastigmina 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 dovuta ai cerotti transdermici di rivastigmina 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 stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione ai cerotti transdermici di rivastigmina non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee disseminate indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Altre avvertenze e precauzioni
La rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

GmbH (vedere paragrafo 5.3). Dopo aver rimosso il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non regrediscono.

Popolazioni particolari

- 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 (vedere paragrafo 4.2). Procedere con una attenta titolazione e monitorare questi pazienti per l'insorgenza di reazioni avverse (es. nausea eccessiva o vomito); in caso di comparsa di queste reazioni avverse considerare un'eventuale riduzione della dose di mantenimento passando al cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore.
- Compromissione della funzionalità epatica: I pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.
- Compromissione della funzionalità renale: I pazienti con compromissione della funzionalità renale clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH.

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

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

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, antiemetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre.

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 o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni cutanee al sito di applicazione (eritema al sito di applicazione generalmente di intensità da lieve a moderata) sono le reazioni avverse più frequentemente osservate con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH . Seguono le reazioni avverse gastrointestinali compresi nausea e vomito.

Le reazioni avverse in Tabella 1 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 (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1.000; <1/100), raro (≥1/10.000; <1/1.000), molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 854 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con cerotti transdermici di rivastigmina in studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati vs. placebo e vs. farmaco attivo, della durata di 24-48 settimane e segnalate nel periodo successivo alla commercializzazione.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia, riduzione dell'appetito
Non comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansietà, depressione, delirio, agitazione
Non comune	Aggressività
Non nota	Allucinazioni, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sincope, capogiri
Non comune	Iperattività psicomotoria
Molto raro	Sintomi extrapiramidali
Non nota	Peggioramento della malattia di Parkinson, convulsioni
Patologie cardiache	
Non comune	Bradicardia
Non nota	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia, sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Non nota	Ipertensione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune	Ulcera gastrica
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non nota	Prurito, eritema, orticaria, vesciche, dermatite allergica, reazioni di ipersensibilità cutanee disseminate
Patologie renali e urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, edema al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), piressia, calo ponderale
Raro	Cadute

Descrizione di specifiche reazioni avverse
Quando, nello studio controllato vs. placebo sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 13,3 mg/24 ore, si sono osservate insonnia ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 13,3 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con i cerotti transdermici di rivastigmina da 13,3 mg/24 ore questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con capsule e soluzione orale di rivastigmina e non negli studi clinici con rivastigmina cerotti transdermici: sonnolenza, malessere, tremore, confusione, aumento della sudorazione (comune); ulcere duodenali, angina pectoris (raro); emorragia gastrointestinale (molto raro); alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

Irritazione cutanea
In uno studio clinico doppio cieco, controllato vs. placebo, della durata di 24 settimane, ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea che valutava il grado di eritema, edema, desquamazione, screpolature, prurito e delle sensazioni di dolore/puntura/bruciore al sito di applicazione. Il sintomo osservato più comunemente è stato l'eritema, che scompariva entro 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti. Nello studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, i sintomi osservati più comunemente (scala di valutazione di irritazione cutanea) con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore sono stati eritema molto lieve (21,8%), lieve (12,5%) o moderato (6,5%) o prurito molto lieve (11,9%), lieve (7,3%) o moderato (5,0%). I sintomi gravi osservati più comunemente con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore sono stati prurito (1,7%) ed eritema (1,1%). La maggior parte delle reazioni cutanee erano limitate al sito di applicazione ed hanno portato alla sospensione della terapia solo nel 2,4% dei pazienti nel gruppo cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore.

In uno studio clinico controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane, casi di irritazione cutanea sono stati catturati come reazioni avverse riportate dal paziente o dalla persona che assiste abitualmente il paziente. Gli eventi da irritazione cutanea più frequentemente segnalati durante il primo periodo in doppio cieco di 24 settimane con i cerotti transdermici di rivastigmina da 13,3 mg/24 ore e con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore sono state rispettivamente eritema al sito di applicazione (5,7% vs 4,6%) e prurito al sito di applicazione (3,6% vs 2,8%). Le percentuali sono diminuite nel tempo (>24 settimane) sia nel gruppo trattato con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici sia in quello trattato con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore: eritema al sito di applicazione (0,8% vs 1,6%) e prurito al sito di applicazione (0,4% vs 1,2%) rispettivamente. Il prurito al sito di applicazione ha portato all'interruzione del trattamento nel 1,1% dei pazienti di entrambi i gruppi durante la fase di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento in doppio cieco di 48 settimane complessive. Le reazioni al sito di applicazione sono state per lo più di intensità da lieve a moderata e sono state classificate gravi in meno del 2% dei pazienti.

Non si può effettuare un confronto diretto della frequenza di eventi da irritazione cutanea segnalati in ciascuno di questi studi a causa dei differenti metodi utilizzati per la raccolta dei dati.

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 con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito e diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare anche episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg di rivastigmina per via orale; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore. Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di sovradosaggio con i cerotti di rivastigmina in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici riportati in questi casi sono simili a quelli ossevati nel sovradosaggio associato alle formulazioni orali di rivastigmina.

Trattamento
Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, 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 endovenosa 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'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer.

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) nel 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 nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile all'inibizione dell'attività dell'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia dei cerotti transdermici di rivastigmina nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane controllato vs. placebo ,nella sua fase di estensione in aperto e in uno studio comparativo in doppio cieco della durata di 48 settimane.

Studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane

I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. placebo avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico, comprensiva anche di quanto riferito dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

Popolazione ITT - LOCF	**Cerotti transdermici di rivastigmina 9,5 mg/24 ore N = 251**	**Capsule di rivastigmina 12 mg/die N = 256**	**Placebo N = 282**
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Media Basale ± DS	27, 0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
P verso placebo	0,005*[1]	0,003*[1]	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Punteggio medio ± DS	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
P verso placebo	0,010*[2]	0,009*[2]	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media Basale ± DS	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P verso placebo	0,013*[1]	0,039*[1]	

* p≤0,05 verso placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward

[1] In base all'ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come covariata. Un cambiamento negativo dell'ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell'ADCS-ADL indica miglioramento.

[2] In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC <4 indica miglioramento.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
Popolazione ITT - LOCF	**Cerotti transdermici di rivastigmina 9,5 mg/24 ore N = 251**	**Capsule di rivastigmina 12 mg/die N = 256**	**Placebo N = 282**
Miglioramento di almeno 4 punti dell'ADAS-Cog senza peggioramento dell'ADCS-CGIC e dell'ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

Studio controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane
I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. farmaco attivo avevano al basale un punteggio iniziale al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. Lo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia del cerotto transdermico da 13,3 mg/24 ore con il cerotto transdermico da 9,5 mg/24 ore durante la fase in doppio cieco di 48 settimane in pazienti con malattia di Alzheimer che hanno dimostrato un declino funzionale e cognitivo dopo una fase iniziale di 24-48 settimane di trattamento in aperto alla dose di mantenimento di 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico. Il declino funzionale è stato valutato dallo sperimentatore e il declino cognitivo è stato definito come diminuzione del punteggio al MMSE di più di 2 punti rispetto alla visita precedente o come diminuzione di più di 3 punti rispetto la basale. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso della ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva) e della ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) che valutano le attività strumentali che comprendono: la gestione del denaro, la preparazione dei pasti, la capacità di fare acquisti, di orientarsi nell'ambiente circostante e di essere lasciato solo. I risultati delle 48 settimane per i due strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4

Popolazione/Visita			**Rivastigmina 15 cm² N = 265**		**Rivastigmina 10 cm² N = 271**		**Rivastigmina 15 cm²**		**Rivastigmina 10 cm²**
			n	**Media**	**n**	**Media**	**DLSM**	**95% IC**	**p**
ADAS-Cog									
LOCF		Basale	264	34,4	268	34,9			
	Doppio cieco-settimana 48	Valore	264	38,5	268	39,7			
		Variazione	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		Basale	265	27,5	271	25,8			

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Settimana 48	Valore	265	23,1	271	19,6			
	Variazione	265	-4,4	271	-6,2	2.2	(0,8, 3,6)	0,002*

IC – intervallo di confidenza.
DLSM – difference in least square means.
LOCF – Last Observation Carried Forward.
Punteggi ADAS-cog: Una differenza negativa nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Prometax 15 cm^2 rispetto a Prometax 10 cm^2.
Punteggi ADCS-IADL: Una differenza positiva nella DLSM indica un miglioramento maggiore per Prometax 15 cm^2 rispetto a Prometax 10 cm^2.
N è il numero dei pazienti con una valutazione al basale (ultima valutazione nella fase iniziale in aperto) e con almeno una valutazione successiva al basale(per LOCF).
I valori di DLSM, 95% IC, e p si basano sul modello ANCOVA (analisi della covarianza) aggiustato per il paese e il punteggio basale dell'ADAS-cog.
* $p<0,05$
Fonte: Studio D2340-Tabella 11-6 e Tabella 11-7

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 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento della rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge la C_{max}. Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8ª ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproporzionale di un fattore di 2,6 passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore e a 13,3 mg/24 ore rispettivamente. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), è risultata di 0,58 per i cerotti transdermici di rivastigmina da 4,6 mg/24 ore, 0,77 per i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore e 0,72 per i cerotti transdermici di rivastigmina da 13,3 mg/24 ore, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale. La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC∞) alla rivastigmina (e al metabolita NAP266-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP266-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione
La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa 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 con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{½}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa 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 endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovraproporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo il cerotto transdermico, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione
Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Popolazione anziana
L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con cerotti transdermici di rivastigmina.

Compromissione della funzionalità epatica
Non sono stati condotti studi con cerotti transdermici di rivastigmina in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale
Non sono stati condotti studi con rivastigmina cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono risultati più di due volte superiori nei pazienti Alzheimer con compromissione della funzionalità renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

rivastigmina in pazienti Alzheimer con compromissione della funzionalità renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su ratti, topi, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di capsule e cerotti transdermici di rivastigmina.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da cerotti transdermici di rivastigmina. La rivastigmina, somministrata negli occhi di conigli nel corso di studi di irritazione oculare primaria, ha provocato arrossamento ed edema congiuntivali, opacità corneali e miosi che persistevano per 7 giorni. Pertanto, il paziente e la persona che assiste abitualmente il paziente devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di copertura:
- film di polietilene tereftalato, laccato.

Matrice con principio attivo:
- all-rac-α-tocoferolo,
- poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato) copolimero (3:1),
- copolimero acrilico.

Matrice adesiva:
- all-rac-α-tocoferolo,
- silicone,
- dimeticone.

Lamina di rilascio:
- film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

Inchiostro della stampa:
- Resina
- Pigmenti
- Polimeri organici/resine

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il cerotto transdermico nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale di confezionamento primario
Ogni bustina a prova di bambino è costituita da un materiale multilaminato composto da carta/poliestere/alluminio/poliacrilonitrile. Una bustina contiene un cerotto transdermico.

Materiale di confezionamento secondario
Le bustine sono confezionate in scatole di cartone.

Sono disponibili confezioni contenenti 7 o 30 bustine e confezioni multiple contenenti 60 bustine (2 scatole da 30 bustine) o 90 bustine (3 scatole da 30 bustine).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse, 10, 6250 Kundl (Austria)
Rappresentante per l'Italia: Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

AIC n. 043087016 - "4,6MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 7 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087028 - "4,6MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 30 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087030 - "4,6MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 60 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087042 - "4,6MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 90 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087055 - "9,5MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 7 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087067 - "9,5MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 30 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087079 - "9,5MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 60 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN
AIC n. 043087081 - "9,5MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO" 90 CEROTTI IN BUSTINA CARTA/PL/AL/PAN

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina Sandoz GmbH 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 13,3 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 15 cm^2 contiene 27 mg di rivastigmina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

Ogni cerotto transdermico è un sottile cerotto transdermico, a matrice, composto da tre strati. Sistema transdermico di forma circolare 15 cm^2 per la somministrazione del medicinale composto da uno strato esterno (beige), una matrice adesiva a doppio strato e una lamina di rilascio rettangolare sovrapposta di grandi dimensioni con pori. Lo strato esterno del cerotto è contrassegnato con "RIV", "13,3 mg/24 h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che somministrino e controllino regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	**Cessione di rivastigmina *in vivo* in 24 ore**
Rivastigmina Sandoz GmbH 4,6 mg/24 ore*	4,6 mg
Rivastigmina Sandoz GmbH 9,5 mg/24 ore*	9,5 mg
Rivastigmina Sandoz GmbH 13,3 mg/24 ore	13,3 mg

*Per dosi non realizzabili con questo medicinale sono disponibili in commercio altri dosaggi di questo medicinale.

Dose iniziale
Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dose di mantenimento
Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento se, a giudizio del medico, la dose di 4,6 mg/24 ore risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata alla dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico.

Aumento della dose
9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera efficace raccomandata, che deve essere continuata fino a quando il paziente continua a dimostrare un beneficio terapeutico. Se ben tollerata e solo dopo un minimo di sei mesi di trattamento alla dose di 9,5 mg/24 ore, il medico può decidere di aumentare la dose a 13,3 mg/24 ore nei pazienti che hanno dimostrato un significativo deterioramento cognitivo (es. peggioramento alla MMSE) e/o un declino funzionale (in base al giudizio del medico) durante il trattamento con la dose giornaliera efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio clinico di rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente. Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora non sia più evidente un effetto terapeutico alla dose ottimale.

Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per più di tre giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici:
Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere paragrafo 5.2), i pazienti trattati con capsule o soluzione orale di rivastigmina possono passare a Rivastigmina Sandoz GmbH cerotti transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 3 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Popolazioni speciali

- Popolazione pediatrica: Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Rivastigmina Sandoz GmbH nella popolazione pediatrica nel trattamento della malattia di Alzheimer.
- Pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg: Si deve prestare particolare cautela nell'aumentare la dose oltre la dose efficace raccomandata di 9,5 mg/24 ore nei pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg (vedere paragrafo 4.4). Questi possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Compromissione della funzionalità epatica: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti, la raccomandazione di titolare la posologia a seconda della tollerabilità individuale deve essere accuratamente rispettata, poiché i pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- Compromissione della funzionalità renale: Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Tuttavia, come osservato con le formulazioni orali, a causa dell'aumentata esposizione al medicinale in questi pazienti, la raccomandazione di titolare la posologia a seconda della tollerabilità individuale deve essere accuratamente rispettata, poiché i pazienti con compromissione della funzionalità renale clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della schiena (parte superiore o inferiore), della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfreghi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per la somministrazione:

- Rimuovere ogni giorno il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo (vedere paragrafo 4.9).
- Sostituire il cerotto con uno nuovo ogni 24 ore. Applicare un solo cerotto alla volta (vedere paragrafo 4.9).
- Premere con decisione il cerotto per almeno 30 secondi con il palmo della mano fino a quando i margini aderiscono bene.
- Se il cerotto si stacca, applicare un nuovo cerotto per il resto del giorno, poi sostituirlo alla stessa ora il giorno seguente.
- Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.
- Non esporre il cerotto a fonti di calore esterno (es. forte luce solare, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.
- Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo medicinale è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti episodi di reazioni 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 generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Errori di utilizzo e di dosaggio del medicinale che hanno determinato sovradosaggio
In seguito ad errori di utilizzo e di dosaggio con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH si sono verificate gravi reazioni avverse; in alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione e in rari casi il paziente è deceduto (vedere paragrafo 4.9). Nella maggior parte dei casi in cui si sono verificati errori di utilizzo e di dosaggio, il vecchio cerotto non è stato rimosso quando è stato applicato quello nuovo, oppure sono stati utilizzati più cerotti contemporaneamente. Ai pazienti e alle persone che assistono abitualmente il paziente devono essere date importanti istruzioni per l'utilizzo dei cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi gastrointestinali
Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (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 eventi seri.

Perdita di peso
I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH deve essere controllato il peso corporeo dei pazienti.

Altre reazioni avverse
Si deve prestare attenzione alla prescrizione dei cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8);
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi convulsive in quanto i colinomimetici possono causare o peggiorare queste patologie;
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

Reazioni cutanee al sito di applicazione
Con i cerotti transdermici di rivastigmina si possono verificare reazioni cutanee al sito di applicazione, solitamente di intensità da lieve a moderata. I pazienti e le persone che assistono abitualmente il paziente devono essere istruiti in merito.

Queste reazioni non sono necessariamente un segnale di sensibilizzazione. Tuttavia l'uso di cerotti transdermici di rivastigmina può portare allo sviluppo di dermatite allergica da contatto.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 dovuta ai cerotti transdermici di rivastigmina 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 stretto controllo medico. E' possibile che alcuni pazienti sensibilizzati a rivastigmina in seguito all'esposizione ai cerotti transdermici di rivastigmina non siano in grado di assumerla in alcuna forma.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati rari casi di reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee disseminate indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica) di rivastigmina. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Altre avvertenze e precauzioni
La rivastigmina può peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH (vedere paragrafo 5.3). Dopo aver rimosso il cerotto, lavare le mani con acqua e sapone. In caso di contatto con gli occhi o se gli occhi si arrossano dopo aver maneggiato il cerotto, sciacquare immediatamente con abbondante acqua e consultare un medico se i sintomi non regrediscono.

Popolazioni particolari

- 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 (vedere paragrafo 4.2). Procedere con una attenta titolazione e monitorare questi pazienti per l'insorgenza di reazioni avverse (es. nausea eccessiva o vomito); in caso di comparsa di queste reazioni avverse considerare un'eventuale riduzione della dose di mantenimento passando al cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore.
- Compromissione della funzionalità epatica: I pazienti con compromissione della funzionalità epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.
- Compromissione della funzionalità renale: I pazienti con compromissione della funzionalità renale clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti si deve considerare l'eventualità di utilizzare il cerotto transdermico da 4,6 mg/24 ore sia come dose iniziale sia come dose **massima**.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con i cerotti transdermici di rivastigmina.

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, antiemetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
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. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

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

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre.

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 o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni cutanee al sito di applicazione (eritema al sito di applicazione generalmente di intensità da lieve a moderata) sono le reazioni avverse più frequentemente osservate con i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH. Seguono le reazioni avverse gastrointestinali compresi nausea e vomito.

Le reazioni avverse in Tabella 1 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 (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1.000; <1/100), raro (≥1/10.000; <1/1.000), molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 854 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con cerotti transdermici di rivastigmina in studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati vs. placebo e vs. farmaco attivo, della durata di 24-48 settimane e segnalate nel periodo successivo alla commercializzazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Infezione del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia, riduzione dell'appetito
Non comune	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansietà, depressione, delirio, agitazione
Non comune	Aggressività
Non nota	Allucinazioni, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sincope, capogiri
Non comune	Iperattività psicomotoria
Molto raro	Sintomi extrapiramidali
Non nota	Peggioramento della malattia di Parkinson, convulsioni
Patologie cardiache	
Non comune	Bradicardia
Non nota	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia, sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari	
Non nota	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune	Ulcera gastrica
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea
Non nota	Prurito, eritema, orticaria, vesciche, dermatite allergica, reazioni di ipersensibilità cutanee disseminate
Patologie renali e urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, edema al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), piressia, calo ponderale
Raro	Cadute

<u>Descrizione di specifiche reazioni avverse</u>
Quando, nello studio controllato vs. placebo sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 13,3 mg/24 ore, si sono osservate insonnia ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 13,3 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con i cerotti transdermici di rivastigmina da 13,3 mg/24 ore questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con capsule e soluzione orale di rivastigmina e non negli studi clinici con rivastigmina cerotti transdermici: sonnolenza, malessere, tremore, confusione, aumento della sudorazione (comune); ulcere duodenali, angina pectoris (raro); emorragia gastrointestinale (molto raro); alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

<u>Irritazione cutanea</u>
In uno studio clinico doppio cieco, controllato vs. placebo, della durata di 24 settimane, ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che valutava il grado di eritema, edema, desquamazione, screpolature, prurito e delle sensazioni di dolore/puntura/bruciore al sito di applicazione. Il sintomo osservato più comunemente è stato l'eritema, che scompariva entro 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti. Nello studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, i sintomi osservati più comunemente (scala di valutazione di irritazione cutanea) con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore sono stati eritema molto lieve (21,8%), lieve (12,5%) o moderato (6,5%) o prurito molto lieve (11,9%), lieve (7,3%) o moderato (5,0%). I sintomi gravi osservati più comunemente con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore sono stati prurito (1,7%) ed eritema (1,1%). La maggior parte delle reazioni cutanee erano limitate al sito di applicazione ed hanno portato alla sospensione della terapia solo nel 2,4% dei pazienti nel gruppo cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore.

In uno studio clinico controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane, casi di irritazione cutanea sono stati catturati come reazioni avverse riportate dal paziente o dalla persona che assiste abitualmente il paziente. Gli eventi da irritazione cutanea più frequentemente segnalati durante il primo periodo in doppio cieco di 24 settimane con i cerotti transdermici di rivastigmina da 13,3 mg/24 ore e con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore sono state rispettivamente eritema al sito di applicazione (5,7% vs 4,6%) e prurito al sito di applicazione (3,6% vs 2,8%). Le percentuali sono diminuite nel tempo (>24 settimane) sia nel gruppo trattato con rivastigmina 13,3 mg/24 ore cerotti transdermici sia in quello trattato con i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore: eritema al sito di applicazione (0,8% vs 1,6%) e prurito al sito di applicazione (0,4% vs 1,2%) rispettivamente. Il prurito al sito di applicazione ha portato all'interruzione del trattamento nel 1,1% dei pazienti di entrambi i gruppi durante la fase di trattamento in doppio cieco di 48 settimane complessive. Le reazioni al sito di applicazione sono state per lo più di intensità da lieve a moderata e sono state classificate gravi in meno del 2% dei pazienti.

Non si può effettuare un confronto diretto della frequenza di eventi da irritazione cutanea segnalati in ciascuno di questi studi a causa dei differenti metodi utilizzati per la raccolta dei dati.

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 con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito e diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare anche episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg di rivastigmina per via orale; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore. Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di sovradosaggio con i cerotti di rivastigmina in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici riportati in questi casi sono simili a quelli osservati nel sovradosaggio associato alle formulazioni orali di rivastigmina.

Trattamento
Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Rivastigmina Sandoz GmbH e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

0,03 mg/kg per via endovenosa 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, medicinali contro la demenza, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

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

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) nel 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 nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile all'inibizione dell'attività dell'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer
L'efficacia dei cerotti transdermici di rivastigmina nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane controllato vs. placebo, nella sua fase di estensione in aperto e in uno studio comparativo in doppio cieco della durata di 48 settimane.

Studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane
I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. placebo avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la valutazione generale ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico, comprensiva anche di quanto riferito dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, una valutazione effettuata dalla persona che assiste abitualmente il paziente nelle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

Popolazione ITT - LOCF	**Cerotti transdermici di rivastigmina 9,5 mg/24 ore N = 251**	**Capsule di rivastigmina 12 mg/die N = 256**	**Placebo N = 282**
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Media Basale ± DS	27, 0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
P verso placebo	0,005*[1]	0,003*[1]	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Punteggio medio ± DS	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
P verso placebo	0,010*[2]	0,009*[2]	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media Basale ± DS	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Variazione media alla 24ma settimana ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P verso placebo	0,013*[1]	0,039*[1]	

* p≤0,05 verso placebo
ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward
[1] In base all'ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come covariata. Un cambiamento negativo dell'ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell'ADCS-ADL indica miglioramento.
[2] In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC <4 indica miglioramento.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio controllato vs. placebo della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
Popolazione ITT - LOCF	**Cerotti transdermici di rivastigmina 9,5 mg/24 ore N = 251**	**Capsule di rivastigmina 12 mg/die N = 256**	**Placebo N = 282**
Miglioramento di almeno 4 punti dell'ADAS-Cog senza peggioramento dell'ADCS-CGIC e dell'ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

Studio controllato vs. farmaco attivo della durata di 48 settimane
I pazienti coinvolti nello studio controllato vs. farmaco attivo avevano al basale un punteggio iniziale al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24. Lo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia del cerotto transdermico da 13,3 mg/24 ore con il cerotto transdermico da 9,5 mg/24 ore durante la fase in doppio cieco di 48 settimane in pazienti con malattia di Alzheimer che hanno dimostrato un declino funzionale e cognitivo dopo una fase iniziale di 24-48 settimane di trattamento in aperto alla dose di mantenimento di 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico. Il declino funzionale è stato valutato dallo sperimentatore e il declino cognitivo è stato definito come diminuzione del punteggio al MMSE di più di 2 punti rispetto alla visita precedente o come diminuzione di più di 3 punti rispetto la basale. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso della ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

capacità cognitiva) e della ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) che valutano le attività strumentali che comprendono: la gestione del denaro, la preparazione dei pasti, la capacità di fare acquisti, di orientarsi nell'ambiente circostante e di essere lasciato solo. I risultati delle 48 settimane per i due strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4

Popolazione/Visita			**Rivastigmina 15 cm²** **N = 265**		**Rivastigmina 10 cm²** **N = 271**		**Rivastigmina 15 cm²**		**Rivastigmina 10 cm²**
			n	**Media**	**n**	**Media**	**DLSM**	**95% IC**	**p**
ADAS-Cog									
LOCF		Basale	264	34,4	268	34,9			
	Doppio cieco-settimana 48	Valore	264	38,5	268	39,7			
		Variazione	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		Basale	265	27,5	271	25,8			
	Settimana 48	Valore	265	23,1	271	19,6			
		Variazione	265	-4,4	271	-6,2	2.2	(0,8, 3,6)	0,002*

IC – intervallo di confidenza.
DLSM – difference in least square means.
LOCF – Last Observation Carried Forward.
Punteggi ADAS-cog: Una differenza negativa nella DLSM indica un miglioramento maggiore per rivastigmina 15 cm² rispetto a rivastigmina 10 cm².
Punteggi ADCS-IADL: Una differenza positiva nella DLSM indica un miglioramento maggiore per rivastigmina 15 cm² rispetto a rivastigmina 10 cm².
N è il numero dei pazienti con una valutazione al basale (ultima valutazione nella fase iniziale in aperto) e con almeno una valutazione successiva al basale (per LOCF).
I valori di DLSM, 95% IC, e p si basano sul modello ANCOVA (analisi della covarianza) aggiustato per il paese e il punteggio basale dell'ADAS-cog.
* $p<0,05$
Fonte: Studio D2340-Tabella 11-6 e Tabella 11-7

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 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento della rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge la C_{max}. Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8ª ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproporzionale di un fattore di 2,6 e 4,9 passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore e a 13,3 mg/24 ore rispettivamente. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ((C_{max}-C_{min})/C_{avg}), è risultata di 0,58 per i cerotti transdermici di rivastigmina da 4,6 mg/24 ore, 0,77 per i cerotti transdermici di rivastigmina da 9,5 mg/24 ore e 0,72 per i cerotti transdermici di rivastigmina da 13,3 mg/24 ore, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale. La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC_{∞}) alla rivastigmina (e al metabolita NAP266-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP266-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione
La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa 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 con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{½}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa 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 endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovraproporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo somministrazione tramite cerotto transdermico, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione
Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Popolazione anziana
L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con cerotti transdermici di rivastigmina.

Compromissione della funzionalità epatica
Non sono stati condotti studi con cerotti transdermici di rivastigmina in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale
Non sono stati condotti studi con rivastigmina cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono risultati più di due volte superiori nei pazienti Alzheimer con compromissione della funzionalità renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in pazienti Alzheimer con compromissione della funzionalità renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su ratti, topi, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di capsule e cerotti transdermici di rivastigmina.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da cerotti transdermici di rivastigmina. La rivastigmina, somministrata negli occhi di conigli nel corso di studi di irritazione oculare primaria, ha provocato arrossamento ed edema congiuntivali, opacità corneali e miosi che persistevano per 7 giorni. Pertanto, il paziente e la persona che assiste abitualmente il paziente devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di copertura:
- film di polietilene tereftalato, laccato.

Matrice con principio attivo:
- all-rac-α-tocoferolo,
- poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato) copolimero (3:1),
- copolimero acrilico.

Matrice adesiva:
- all-rac-α-tocoferolo,
- silicone,
- dimeticone 12,500 cSt.

Lamina di rilascio:
- film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

Inchiostro della stampa:
- Resina
- Pigmenti
- Polimeri organici/resine

6.2 Incompatibilità

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il cerotto transdermico nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale di confezionamento primario
Ogni bustina a prova di bambino è costituita da un materiale multilaminato composto da carta/ polietilene tereftalato/alluminio/poliacrilonitrile. Una bustina contiene un cerotto transdermico.

Materiale di confezionamento secondario
Le bustine sono confezionate in scatole di cartone.

Sono disponibili confezioni contenenti 7 o 30 bustine e confezioni multiple contenenti 60 bustine (2 scatole da 30 bustine) o 90 bustine (3 scatole da 30 bustine).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse, 10, 6250 Kundl (Austria)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

AIC n. 043087093 - " 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO " 7 CEROTTI IN BUSTINA IN CARTA/PET/AL/PAN
AIC n. 043087105 - " 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO " 30 CEROTTI IN BUSTINA IN CARTA/PET/AL/PAN
AIC n. 043087117 - " 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO " 60 CEROTTI IN BUSTINA IN CARTA/PET/AL/PAN
AIC n. 043087129 - " 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO " 90 CEROTTI IN BUSTINA IN CARTA/PET/AL/PAN

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).