

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivastigmina Actavis 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina Actavis 3 mg capsule rigide
Rivastigmina Actavis 4.5 mg capsule rigide
Rivastigmina Actavis 6 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rivastigmina Actavis 1,5 mg capsule rigide
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

Rivastigmina Actavis 3 mg capsule rigide
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

Rivastigmina Actavis 4,5 mg capsule rigide
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4.5 mg di rivastigmina.

Rivastigmina Actavis 6 mg capsule rigide
Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (Capsula)

Rivastigmina Actavis 1,5 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula rigida con testa di colore giallo e corpo di colore giallo, con il marchio "RIV 1.5mg" di colore rosso sul corpo.

Rivastigmina Actavis 3 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula rigida con testa di colore arancione e corpo di colore arancione, con il marchio "RIV 3mg" di colore rosso sul corpo.

Rivastigmina Actavis 4,5 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula rigida con testa di colore rosso e corpo di colore rosso, con il marchio "RIV 4.5mg" di colore bianco sul corpo.

Rivastigmina Actavis 6 mg capsule rigide
Polvere da quasi bianco a giallo pallido in una capsula rigida con testa di colore rosso e corpo di colore arancione, con il marchio "RIV 6mg" di colore rosso sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

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 o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che controllino regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.

Posologia

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

Dose iniziale

1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio

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

Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito), perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali (es. tremore) nei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson, queste potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del medicinale. In caso di persistenza delle reazioni avverse la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata, oppure può essere interrotto il trattamento.

Dose di mantenimento

La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Se dopo 3 mesi di terapia con la dose di mantenimento il peggioramento dei sintomi della demenza non viene influenzato positivamente, il trattamento deve essere interrotto. Anche nel caso in cui non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile. Comunque un maggiore effetto terapeutico è stato riscontrato nei pazienti con demenza di grado moderato con malattia di Parkinson. Alla stessa maniera un più ampio effetto è stato osservato nei pazienti con malattia di Parkinson con allucinazioni visive (vedere paragrafo 5.1).

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Reintroduzione della terapia

Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno. La titolazione del dosaggio deve poi essere eseguita come descritto sopra.

Danno renale e compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con danno renale o compromissione epatica da lieve a moderata. Tuttavia 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 danno renale o compromissione epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse dose-dipendenti. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati, comunque, Rivastigmina Actavis capsule può essere utilizzato in questa popolazione di pazienti

purchè siano attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, 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 d'impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte. Se si interrompe il trattamento per più di tre giorni, si deve riprendere la terapia partendo da 1,5 mg due volte al giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse (es. vomito).

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

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

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

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

I pazienti e coloro che assistono abitualmente i pazienti devono essere adeguatamente istruiti in merito.

Titolazione del dosaggio: subito dopo l'aumento della dose sono state osservate reazioni avverse (es. ipertensione e allucinazioni in pazienti con demenza di Alzheimer e peggioramento dei sintomi extrapiramidali, in particolare tremore, in pazienti con demenza associata a malattia di Parkinson). Queste possono essere sensibili ad una riduzione della dose. In altri casi, la somministrazione di rivastigmina è stata interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea sono dose-dipendenti e si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione 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 gravi.

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

Qualora si verificassero, in associazione al trattamento con rivastigmina, episodi di vomito di grado severo, si deve procedere con opportuni aggiustamenti della dose come raccomandato al paragrafo 4.2. Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedere paragrafo 4.8). Tali episodi si sono verificati in particolare dopo incrementi del dosaggio di rivastigmina o dopo la somministrazione di alte dosi.

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

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

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

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

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

L'impiego di rivastigmina in pazienti con grave demenza di Alzheimer o demenza associata alla malattia di Parkinson, in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. Declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio, e pertanto si sconsiglia l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Come altri colinomimetici, la rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali. Un peggioramento (comprendente bradicinesia, discinesia, andatura anormale) ed un'aumentata incidenza o gravità del tremore sono stati osservati in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi hanno portato, in alcuni casi, alla sospensione di rivastigmina (es. interruzione causata dal tremore nell'1,7% dei pazienti con rivastigmina verso 0% in placebo). Si raccomanda il monitoraggio clinico per queste reazioni avverse.

Popolazioni particolari

I pazienti con compromissione renale o epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. La rivastigmina può comunque essere utilizzata in questi pazienti ed è necessario un attento monitoraggio.

I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse ed è più probabile che debbano interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Essendo un inibitore della colinesterasi, 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 e i possibili effetti additivi, rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche. Rivastigmina può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici (es. ossibutinina, tolterodina).

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In animali gravidi, rivastigmina e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta. Non è noto se questo accada nell'uomo. Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. In studi peripostnatali 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 avversi di rivastigmina sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti gli effetti di rivastigmina sulla fertilità dell'uomo.

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

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre capogiri e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quindi la capacità dei pazienti con demenza trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADRs) segnalate più comunemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea (38%) e vomito (23%), soprattutto durante la fase di titolazione. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso.

Tabella delle reazioni avverse

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

Le seguenti reazioni avverse, sottoelencate in Tabella 1, si riferiscono a pazienti con demenza di Alzheimer trattati con rivastigmina.

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni Molto raro	Infezioni urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune Comune Non nota	Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Molto raro Non nota	Incubi Agitazione Confusione Ansia Insonnia Depressione Allucinazioni Aggressività, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Non comune Raro Molto raro	Capogiri Cefalea Sonnolenza Tremori Sincope Crisi epilettiche Sintomi extrapiramidali (incluso un peggioramento della malattia di Parkinson).
Patologie cardiache Raro Molto raro Non nota	Angina pectoris Aritmia cardiaca (es. bradicardia, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia) Sindrome del nodo del seno
Patologie vascolari Molto raro	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	

Molto comune Molto comune Molto comune Comune Raro Molto raro Molto raro Non nota	Nausea Vomito Diarrea Dolore addominale e dispepsia Ulcera gastrica e duodenale Emorragia gastrointestinale Pancreatite Alcuni episodi di vomito di grado severo sono stati accompagnati da rottura esofagea (vedi paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari Non comune Non nota	Alterazione dei test di funzionalità epatica Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune Raro Non nota	Iperidrosi Rash cutanei Prurito, dermatite allergica (disseminata)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune Comune Non comune	Fatica ed astenia Malessere Cadute
Esami diagnostici Comune	Perdita di peso

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

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate in studi clinici condotti in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina capsule.

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune Comune	Diminuzione dell'appetito Disidratazione
Disturbi psichiatrici Comune Comune Comune Comune Comune Non nota	Insonnia Ansia Irrequietezza Allucinazioni visive Depressione Aggressività
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune	Tremori Capogiri Sonnolenza Cefalea Malattia di Parkinson (peggioramento) Bradicinesia Discinesia Ipocinesia

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

La seguente ulteriore reazione avversa è stata osservata durante uno studio condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina cerotti transdermici: agitazione (comune).

Nella Tabella 3 sono elencati il numero e la percentuale dei pazienti che hanno partecipato ad uno specifico studio clinico della durata di 24-settimane, condotto in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson trattati con rivastigmina, in cui si sono verificati eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Tabella 3

Eventi avversi pre-definiti che potrebbero rispecchiare un peggioramento dei sintomi parkinsoniani in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Totale pazienti studiati	362 (100)	179 (100)
Totale pazienti con eventi avversi pre-definiti	99 (27.3)	28 (15.6)
Tremore	37 (10.2)	7 (3.9)
Cadute	21 (5.8)	11 (6.1)
Malattia di Parkinson (peggioramento)	12 (3.3)	2 (1.1)
Ipersecrezione salivare	5 (1.4)	0

Discinesia	5 (1.4)	1 (0.6)
Parkinsonismo	8 (2.2)	1 (0.6)
Ipcinesia	1 (0.3)	0
Disturbi del movimento	1 (0.3)	0
Bradicinesia	9 (2.5)	3 (1.7)
Distonia	3 (0.8)	1 (0.6)
Andatura anormale	5 (1.4)	0
Rigidità muscolare	1 (0.3)	0
Disturbi dell'equilibrio	3 (0.8)	2 (1.1)
Rigidità muscolo-scheletrica	3 (0.8)	0
Irrigidimento	1 (0.3)	0
Disfunzioni motorie	1 (0.3)	0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

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

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

Gestione

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

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

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dalla persona che assiste abitualmente il paziente), e la PDS (Progressive Deterioration Scale, 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 effettuare 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, ecc.).

I pazienti studiati avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 24.

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

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

Tabella 4

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Last observation carried forward (Ultima osservazione Effettuata)	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12

CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Studi clinici nella demenza associata alla malattia di Parkinson

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

Tabella 5

Demenza associata con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS- CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
ITT + popolazione RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media Basale ± DS	23.8 ± 10.2	24.3 ± 10.5	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	2.1 ± 8.2	-0.7 ± 7.5	3.8 ± 1.4	4.3 ± 1.5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	2.88 ¹			n/a
P verso placebo	<0.001 ¹			0.007 ²
ITT - popolazione LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media Basale ± DS	24.0 ± 10.3	24.5 ± 10.6	n/a	n/a
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	2.5 ± 8.4	-0.8 ± 7.5	3.7 ± 1.4	4.3 ± 1.5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	3.54 ¹			n/a
P verso placebo	<0.001 ¹			<0.001 ²

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

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

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

Tabella 6

Demenza associate con la malattia di Parkinson	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog	ADAS-Cog
	Rivastigmina	Placebo	Rivastigmina	Placebo
	Pazienti con allucinazioni visive		Pazienti senza allucinazioni visive	
ITT + popolazione RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basale ± SD	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	1.0 ± 9.2	-2.1 ± 8.3	2.6 ± 7.6	0.1 ± 6.9
Differenza tra i trattamenti aggiustata	4.27 ¹		2.09 ¹	
P verso placebo	0.002 ¹		0.015 ¹	
	Pazienti con demenza di grado moderato (MMSE 10-17)		Pazienti con demenza di grado lieve (MMSE 18-24)	
ITT + popolazione RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basale ± SD	32.6 ± 10.4	33.7 ± 10.3	20.6 ± 7.9	20.7 ± 7.9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	2.6 ± 9.4	-1.8 ± 7.2	1.9 ± 7.7	-0.2 ± 7.5
Differenza tra i trattamenti aggiustata	4.73 ¹		2.14 ¹	
P verso placebo	0.002 ¹		0.010 ¹	

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

ITT: Intent-To-Treat; RDO: Retrieved Drop Outs

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Circa il 40% di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Biotrasformazione

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

In base agli studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacocinetiche con i medicinali metabolizzati dai seguenti isoenzimi citocromici: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8,

CYP2C19 o CYP2B6. In base agli studi sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Eliminazione

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

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che l'uso di nicotina aumenta la clearance orale di rivastigmina del 23% in pazienti con malattia di Alzheimer (n=75 fumatori e 549 non fumatori) dopo somministrazione orale di rivastigmina capsule a dosi fino a 12 mg/die.

Popolazione anziana

Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno mostrato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Compromissione della funzionalità epatica

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Danno renale

I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con danno renale moderato rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con danno renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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 alla dose di 10⁴ volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo. Anche il principale metabolita NAP226-90 non ha mostrato potenziale genotossico.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Magnesio stearato
Silice colloidale, anidra
Ipromellosa
Cellulosa microcristallina

Rivastigmina Actavis 1,5 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Gelatina

Rivastigmina Actavis 3 mg, 4,5 mg e 6 mg capsule rigide:

Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Gelatina

Inchiostro di stampa:

Gomma lacca
Glicole propilenico
Ossido di ferro rosso (E172)
L' inchiostro potrebbe o meno contenere idrossido di potassio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister:

Rivastigmina Actavis 1,5 mg e 3 mg capsule rigide
2 anni.

Rivastigmina Actavis 4,5 mg e 6 mg capsule rigide
3 anni.

Flaconi:

Rivastigmina Actavis 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg capsule rigide
2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Blisters (Al/PVC): 28, 56 e 112 capsule rigide.
- Flaconi in HDPE con chiusure in LDPE: 250 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanda

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

Rivastigmina Actavis 1,5 mg capsule rigide

EU/1/11/693/001
EU/1/11/693/002
EU/1/11/693/003
EU/1/11/693/004

Rivastigmina Actavis 3 mg capsule rigide

EU/1/11/693/005
EU/1/11/693/006
EU/1/11/693/007
EU/1/11/693/008

Rivastigmina Actavis 4,5 mg capsule rigide

EU/1/11/693/009
EU/1/11/693/010
EU/1/11/693/011
EU/1/11/693/012

Rivastigmina Actavis 6 mg capsule rigide

EU/1/11/693/013
EU/1/11/693/014
EU/1/11/693/015
EU/1/11/693/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 giugno 2011
Data del rinnovo più recente: 15 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pharmapath S.A.
28is Oktovriou 1
Agia Varvara, 123 51
Grecia

Tjoapack Netherlands BV
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Paesi bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo prodotto medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e qualsiasi aggiornamento pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)**

Non applicabile