

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ridaxin 1,5 mg capsule
Ridaxin 3 mg capsule
Ridaxin 4,5 mg capsule
Ridaxin 6 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține rivastigmină 1,5 mg, sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină 2,4 mg.
Fiecare capsulă conține rivastigmină 3 mg sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină 4,8 mg.
Fiecare capsulă conține rivastigmină 4,5 mg sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină 7,2 mg.
Fiecare capsulă conține rivastigmină 6 mg sub formă de hidrogenotartrat de rivastigmină 9,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

1,5 mg

Capsule gelatinoase de culoare galbenă (cap și corp), imprimate cu „RIVA 1,5 mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

3 mg

Capsule gelatinoase de culoare portocaliu deschis (cap și corp), imprimate cu „RIVA 3,0 mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

4,5 mg

Capsule gelatinoase de culoare caramel (cap și corp), imprimate cu „RIVA 4,5 mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

6 mg

Capsule gelatinoase de culoare portocalie (cap) și caramel (corp), imprimate cu „RIVA 6,0 mg” cu cerneală neagră pe corpul capsulei, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe ale demenței Alzheimer.

Tratament simptomatic al formelor ușoare până la moderat severe de demență la pacienții cu boala Parkinson idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și urmărit de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer sau demenței asociate bolii Parkinson. Diagnosticul trebuie stabilit pe baza criteriilor actuale. Tratamentul cu rivastigmină trebuie început numai dacă există un însoțitor care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Rivastigmina trebuie administrată de două ori pe zi, la masa de dimineață și masa de seară. Capsulele trebuie înghițite întregi.

Doza inițială

1,5 mg de două ori pe zi

Stabilirea dozei

Doza inițială este 1,5 mg de două ori pe zi. Dacă această doză este bine tolerată după minim două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 3 mg de două ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi 6 mg de două ori pe zi trebuie să se bazeze pe toleranța bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minimum două săptămâni de tratament cu doza respectivă.

Dacă pe parcursul tratamentului se observă reacții adverse (de exemplu: greață, vărsături, dureri abdominale sau pierderea apetitului alimentar), scădere în greutate sau agravarea simptomelor extrapiramidale (de exemplu tremor) la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere

Doza eficace este de 3 până la 6 mg de două ori pe zi; pentru a obține beneficiul terapeutic maxim, pacienții trebuie să utilizeze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă zilnică recomandată este de 6 mg de două ori pe zi.

Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al rivastigminei trebuie reevaluat în mod regulat, mai ales la pacienții tratați cu doze mai mici de 3 mg de două ori pe zi. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere, ritmul de atenuare a simptomelor de demență ale pacientului nu s-a modificat în mod favorabil tratamentul trebuie întrerupt. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și atunci când evidența beneficiului terapeutic nu mai există.

Răspunsul individual la rivastigmină nu poate fi anticipat. Cu toate acestea, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și demență moderată. În mod similar, un efect mai puternic a fost observat la pacienții cu boala Parkinson și halucinații vizuale (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic nu a fost studiat în studii placebo-controlate cu o durată mai mare de 6 luni.

Reinițierea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, el trebuie reînceput cu o doză de 1,5 mg de două ori pe zi. Apoi, stabilirea dozei trebuie realizată așa cum este descris mai sus.

Insuficiență renală și hepatică

Datorită expunerii crescute în caz de insuficiență renală moderată și insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie urmate cu strictețe recomandările pentru stabilirea dozelor în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiați (vezi punctul 4.3).

Copii

Rivastigmina nu este recomandată pentru utilizare la copii.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați carbamați sau la oricare dintre excipienții utilizați în formulare,
- insuficiență hepatică severă, întrucât nu s-a studiat în cadrul acestei populații.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În general, incidența și severitatea reacțiilor adverse crește la doze mai mari. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, trebuie reinițiat cu 1,5 mg de două ori pe zi, pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse (de exemplu vărsături).

Stabilirea dozei: reacțiile adverse (de exemplu hipertensiune arterială și halucinații la pacienții cu demență Alzheimer și agravarea simptomelor extrapiramidale, în special tremor, la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson) au fost observate la scurt timp după creșterea dozei. Acestea pot să răspundă la o reducere a dozei. În alte cazuri, rivastigmina a fost întreruptă (vezi pct 4.8).

Tulburările gastro-intestinale cum sunt greața și vărsăturile pot să apară în special la începutul tratamentului și/sau la creșterea dozei. Aceste reacții adverse apar mai frecvent la femei. Pacienții cu boala Alzheimer pot să scadă în greutate. Inhibitorii de colinesterază, inclusiv rivastigmina, au fost asociați cu scăderea în greutate la acești pacienți. În timpul tratamentului trebuie monitorizată greutatea pacientului.

În cazul vărsăturilor severe asociate tratamentului cu rivastigmină, trebuie făcute ajustări adecvate ale dozei conform recomandărilor de la pct. 4.2. Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au apărut mai ales după creșteri ale dozei sau la doze mari de rivastigmină.

Trebuie acționat cu prudență când se administrează rivastigmină pacienților cu sindrom de nod sinusal sau tulburări de conducere (bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular) (vezi pct. 4.8).

Rivastigmina poate determina creșterea secreției gastrice acide. Trebuie acționat cu prudență la tratarea pacienților cu ulcer gastric sau duodenal sau pacienților predispuși la aceste afecțiuni.

Inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Colinomimeticele pot induce sau agrava obstrucția urinară și crizele convulsive. Se recomandă precauție în tratarea pacienților predispuși la astfel de boli.

Nu a fost investigată utilizarea rivastigminei la pacienții cu demență Alzheimer severă sau asociată bolii Parkinson, alte tipuri de demență sau altor tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv asociat cu vârsta) și de aceea nu se recomandă utilizarea la aceste grupe de pacienți.

Asemenea altor colinomimetice, rivastigmina poate exacerba sau induce simptome extrapiramidale. Agravarea (incluzând bradichinezie, dischinezie, tulburări de mers) și o incidență sau severitate crescută a tremorului au fost observate la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au dus la întreruperea administrării rivastigminei în unele cazuri (de exemplu întreruperi datorate tremorului, 1,7% cu rivastigmină comparativ cu 0% cu placebo). În cazul acestor reacții adverse este recomandată monitorizarea clinică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca inhibitor de colinesterază, rivastigmina poate potența, în timpul anesteziei, efectele miorelaxanțelor de tip succinilcolină. Se recomandă prudență în alegerea anesteziilor. Dacă este cazul, se poate avea în vedere posibilitatea ajustării dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Având în vedere efectele farmacodinamice, rivastigmina nu trebuie administrată concomitent cu alte substanțe colinomimetice și poate interfera cu acțiunea medicamentelor anticolinergice.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între rivastigmină și digoxină, warfarină, diazepam sau fluoxetină în studiile la voluntari sănătoși. Creșterea timpului de protrombină, indusă de warfarină, nu este afectată de administrarea de rivastigmină. Nu au fost observate efecte imprevizibile asupra conducerii intracardiace după administrarea concomitentă de digoxină și rivastigmină.

Având în vedere calea de metabolizare, interacțiunile cu alte medicamente sunt puțin probabile, deși rivastigmina poate inhiba metabolizarea mediată de butirilcolinesterază a altor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru rivastigmină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embriofetale la șobolan și iepure, cu excepția dozelor care au produs toxicitate maternă. În studii peri/postnatale la șobolan, s-a observat o creștere a timpului de gestație. Rivastigmina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La animale, rivastigmina se excretă în lapte. La om, nu se cunoaște dacă rivastigmina se excretă în lapte. De aceea, femeile aflate în tratament cu rivastigmină nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate determina o reducere progresivă a capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, rivastigmina poate determina amețeli și somnolență, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Prin urmare, rivastigmina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Astfel, capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje complexe a pacienților cu demență, tratați cu rivastigmină, trebuie evaluată periodic de către medicul curant.

4.8 Reacții adverse

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

Următoarele reacții adverse, prezentate în **Tabelul 1**, au fost cumulate la pacienții cu demență Alzheimer tratați cu rivastigmină.

Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, folosind următoarea convenție:

foarte frecvente	$\geq 1/10$
frecvente	$\geq 1/100, < 1/10$
mai puțin frecvente	$\geq 1/1000, < 1/100$
rare	$\geq 1/10000, < 1/1000$
foarte rare	$< 1/10000$

cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile
--------------------------	--

Tabel 1

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecție urinară
Tulburări psihice	
Frecvente	Agitație Confuzie
Mai puțin frecvente	Insomnie Depresie
Foarte rare	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeli
Frecvente	Cefalee Somnolență Tremor
Mai puțin frecvente	Sincopă
Rare	Convulsii
Foarte rare	Simptome extrapiramidale (incluzând agravarea bolii Parkinson)
Tulburări cardiace	
Rare	Angină pectorală
Foarte rare	Aritmie cardiacă (de exemplu bradicardie, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și tahicardie)
Tulburări vasculare	
Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață Vărsături Diaree
Frecvente	Durere abdominală și dispepsie
Rare	Ulcer gastric și duodenal
Foarte rare	Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită
Cu frecvență necunoscută	Anumite cazuri de vărsături severe au fost asociate cu ruptură esofagiană (vezi pct. 4.4)
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hipersudorație
Rare	Erupții cutanate
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Cădere accidentală
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere în greutate

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate după utilizarea plasturilor transdermici ce conțin rivastigmină: anxietate, delir, febră (frecvente).

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

Tabelul 2

Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie Anxietate Agitație
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tremor
Frecvente	Amețeli Somnolență Cefalee Agravarea bolii Parkinson Bradichinezie Dischinezie
Mai puțin frecvente	Distonie
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradicardie
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială Bloc atrio-ventricular
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață Vărsături
Frecvente	Diaree Dureri abdominale și dispepsie Hipersecreție salivară
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hipersudorație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Rigiditate musculară
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie Deshidratare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Oboseală și astenie Tulburări de mers

Tabelul 3 prezintă numărul și procentajul de pacienți din studiul clinic de 24 de săptămâni, efectuat cu rivastigmină, la pacienți cu demență asociată bolii Parkinson, cu reacții adverse pre-definite, care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene.

Tabelul 3

Evenimente adverse pre-definite care pot reflecta agravarea simptomelor parkinsoniene la pacienții cu demență asociată bolii Parkinson	rivastigmină n(%)	Placebo n(%)
Total pacienți studiați	362 (100)	179 (100)
Total pacienți cu evenimente adverse pre-definite	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Cădere	21 (5,8)	11 (6,1)
Boala Parkinson (agravare)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreție salivară	5 (1,4)	0
Dischinezie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonism	8 (2,2)	1 (0,6)

Hipochinezie	1 (0,3)	0
Tulburări de mișcare	1 (0,3)	0
Bradichinezie	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Tulburări de mers	5 (1,4)	0
Rigiditate musculară	1 (0,3)	0
Tulburări de echilibru	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigiditate musculo-scheletică	3 (0,8)	0
Frisoane	1 (0,3)	0
Disfuncție motorie	1 (0,3)	0

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Cele mai multe cazuri de supradozaj accidental nu au fost asociate cu niciun semn sau simptom clinic și aproape toți pacienții implicați au continuat tratamentul cu rivastigmină. Când simptomele au apărut, ele au inclus greață, vărsături și diaree, hipertensiune sau halucinații. De asemenea, datorită efectului vagotonic cunoscut al inhibitorilor de colinesterază asupra ritmului cardiac, pot să apară bradicardie și/sau sincopă. Într-un singur caz s-a semnalat ingerarea a 46 mg; după tratamentul de întreținere, pacientul și-a revenit complet în 24 de ore.

Tratament

Deoarece rivastigmina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră și o durată de inhibare a acetilcolinesterazei de aproximativ 9 ore, se recomandă ca, în cazurile de supradozaj asimptomatic să nu se mai administreze doze ulterioare de rivastigmină în următoarele 24 de ore. În supradozajul însoțit de greață și vărsături severe, trebuie avută în vedere utilizarea de antiemetice. Dacă este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic pentru alte reacții adverse .

În supradozajul masiv, poate fi utilizată atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă a unei doze inițiale de 0,03 mg sulfat de atropina/kg, continuându-se cu doze în funcție de răspunsul clinic. Nu este recomandată utilizarea scopolaminei ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anticolinesterazice, codul ATC: N06DA03.

Rivastigmina este un inhibitor al acetyl- și butirilcolinesterazei de tip carbatat, presupunându-se a facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea metabolizării acetylcolinei eliberate de neuronii colinergici integri funcțional. Astfel rivastigmina poate avea un efect de ameliorare în deficiturile cognitive mediate colinergic ale demenței asociate bolii Alzheimer și bolii Parkinson.

Rivastigmina interacționează cu enzimele sale țintă prin formarea unui complex covalent care inactivează temporar enzimele. La voluntarii tineri sănătoși, o doză orală de 3 mg scade activitatea acetilcolinesterazei (AChE) în LCR cu aproximativ 40% în primele 1,5 ore după administrare. Activitatea enzimei revine la valorile inițiale după aproximativ 9 ore de la atingerea efectului inhibitor maxim. La pacienții cu boala Alzheimer, inhibarea AChE în LCR de către rivastigmină a fost dependentă de doză până la 6 mg administrate de două ori pe zi, cea mai mare doză testată. Inhibarea

activității butirilcolinesterazei în LCR la 14 pacienți cu Alzheimer tratați cu rivastigmină, a fost similară cu cea a acetilcolinesterazei.

Studii clinice privind demența Alzheimer

Eficacitatea rivastigminei a fost stabilită prin utilizarea a trei metode de determinare independente, specifice care au fost evaluate la intervale regulate în timpul perioadelor de tratament de 6 luni. Acestea includ ADAS-Cog (evaluarea funcției cognitive pe baza performanțelor), CIBIC-Plus (o apreciere cuprinzătoare, generală a medicului asupra pacientului, care include informații de la însoțitor) și PDS (o evaluare standardizată pe baza informațiilor obținute de la însoțitor asupra abilității pacientului de a desfășura activități ale vieții zilnice precum igiena personală, hrănire, activitatea de a se îmbrăca, activități casnice cum sunt cumpărături, păstrarea capacității de a se orienta singur în împrejurimi, precum și implicarea în activități legate de finanțe etc).

Pacienții studiați au obținut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination – examinare a stării psihice minimale) cuprins între 10 și 24.

În **tabelul 4** de mai jos sunt prezentate rezultatele cumulate pentru pacienții cu răspuns relevant clinic, obținute din două studii cu doze variabile, extrase din trei studii pivot multicentrice, pe parcursul a 26 de săptămâni, la pacienții cu demență Alzheimer ușoară spre moderat-severă. În aceste studii, ameliorarea relevantă clinic a fost definită *a priori* prin cel puțin 4 puncte ameliorare la testul ADAS-Cog, ameliorare la testul CIBI-Plus sau cel puțin 10% ameliorare la testul PDS.

În plus, în același tabel este prezentată o definiție ulterioară a răspunsurilor. Definiția secundară a răspunsului a necesitat o ameliorare de 4 puncte sau mai mare la testul ADAS-Cog, nici o agravare la testul CIBIC-Plus și fără înrăutățire la PDS. Doza zilnică medie reală pentru cei care au răspuns la tratament, în grupul de administrare de 6-12 mg, corespunzătoare acestei definiții, a fost de 9,3 mg. Este important de notat că scalele folosite pentru această indicație variază și compararea directă a rezultatelor pentru diferite medicamente nu este validă.

Tabel 4

	Pacienți cu răspuns clinic semnificativ (%)			
	Intenție de tratament		Ultima observație efectuată	
Măsurarea răspunsului	Rivastigmină 6-12mg n=473	Placebo n=472	Rivastigmină 6-12mg n=379	Placebo n=444
ADAS-Cog: ameliorare de cel puțin 4 puncte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: ameliorare	29***	18	32***	19
PDS: ameliorare de cel puțin 10%	26***	17	30***	18
Ameliorare de 4 puncte pentru ADAS-Cog fără înrăutățirea CIBIC-Plus și PDS	10*	6	12**	6

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

Studii clinice în demența asociată cu boala Parkinson

Eficacitatea rivastigminei în demența asociată bolii Parkinson a fost demonstrată într-un studiu principal, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de 24 de săptămâni, și faza sa de extensie deschisă, cu durată de 24 de săptămâni. Pacienții implicați în acest studiu au avut un scor MMSE (Mini-Mental State Examination) cuprins între 10 și 24. Eficacitatea a fost stabilită prin utilizarea a două scale independente care au fost evaluate la intervale regulate în timpul unei perioade de tratament de 6 luni, după cum se poate observa în **Tabelul 5** de mai jos: ADAS-Cog, sistem de testare ce măsoară ariile funcției cognitive și determinarea globală ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change – Studiu Cooperativ a Bolii Alzheimer – Impresia globală de schimbare a clinicianului).

Tabel 5

Demență asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
Populația ITT+ RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Valoarea inițială medie ± DS	23,8±10,2	24,3±10,5	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 de săptămâni ± DS	2,1±8,2	-0,7±7,5	3,8±1,4	4,3±1,5
Diferența tratamentului ajustat	2,88 ¹		Nu e cazul	
Valoarea comparativ cu placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populația ITT+ LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Valoarea inițială medie ± DS	24,0±10,3	24,5±10,6	Nu e cazul	Nu e cazul
Modificare medie la 24 de săptămâni ± DS	2,5±8,4	-0,8±7,5	3,7±1,4	4,3±1,5
Diferența tratamentului ajustat	3,54 ¹		Nu e cazul	
Valoare p comparativ cu placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

²Date medii prezentate pentru analiza absolută de conveniență, efectuată utilizând testul van Elteren ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit; LOCF: Last Observation Carried Forward – Ultima observație efectuată.

Deși un efect al tratamentului a fost demonstrat în populația de studiu în ansamblu, datele au sugerat faptul că un efect mai puternic al tratamentului, comparativ cu placebo, a fost observat în subgrupul de pacienți cu demență moderată asociată bolii Parkinson. În mod similar, un efect mai puternic al tratamentului a fost observat la acei pacienți cu halucinații vizuale (vezi **Tabelul 6**).

Tabel 6

Demență asociată bolii Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacienți cu halucinații vizuale		Pacienți fără halucinații vizuale	
Populația ITT+ RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Valoarea inițială medie ± DS	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Modificare medie la 24 săptămâni ± DS	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferența tratamentului ajustat	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valoare p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacienți cu demență moderată		Pacienți cu demență medie	

ITT+populație RDO	(MMSE 10-17)		(MMSE 18-24)	
	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Valoarea inițială medie ± DS	32,6±10,4	33,7±10,3	20,6±7,9	20,7±7,9
Modificarea medie la 24 de săptămâni ± DS	2,6±9,4	-1,8±7,2	1,9±7,7	-0,2±7,5
Diferența tratamentului ajustat	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valoarea p comparativ cu placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ Pe baza ANCOVA, cu tratamentul și țara ca factori și ADAS-Cog inițial drept covariat. O modificare pozitivă indică ameliorare.

ITT: Intent-To-Treat – Intenție de a trata; RDO: Retrieved Drop Outs – Pacienți care au abandonat studiul și apoi au revenit

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rivastigmina se absoarbe rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 1 oră. Ca urmare a interacțiunii dintre rivastigmină și enzima sa „țintă”, creșterea biodisponibilității este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât era de așteptat prin creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută după o doză de 3 mg este de aproximativ 36% ± 13%. Administrarea rivastigminei împreună cu alimente întârzie absorbția (t_{max}) cu 90 minute, scade C_{max} și crește ASC cu aproximativ 30%.

Distribuție

Legarea de proteine a rivastigminei este de aproximativ 40%. Traversează rapid bariera hematoencefalică și are un volum aparent de distribuție de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizare

Rivastigmina este metabolizată rapid și extensiv (timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 1 oră), în principal prin hidroliza mediată de colinesterază, până la un metabolit decarbamilat. *In vitro*, acest metabolit inhibă într-o mică măsură acetilcolinesteraza (<10%). Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro* și la animale, izoenzimele principale ale citocromului P450 sunt minimal implicate în metabolizarea rivastigminei. Clearance-ul plasmatic total al rivastigminei a fost aproximativ 130 l/oră după o doză de 0,2 mg administrată intravenos și scade la 70 l/oră după o doză de 2,7 mg administrată intravenos.

Excreția

Nu s-a detectat în urină rivastigmină nemetabolizată; excreția renală a metaboliților este principala cale de eliminare. După administrarea de ¹⁴C- rivastigmină, eliminarea renală a fost rapidă și aproape completă (>90%) în 24 ore. Mai puțin de 1% din doza administrată se elimină prin fecale. Rivastigmina sau metabolitul decarbamilat nu se acumulează la pacienții cu boală Alzheimer.

Vârstnici

Deși biodisponibilitatea rivastigminei este mai mare la vârstnici decât la voluntarii tineri sănătoși, studiile efectuate la pacienții cu Alzheimer cu vârste cuprinse între 50 și 92 de ani au demonstrat că biodisponibilitatea nu se modifică în funcție de vârstă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

C_{max} a rivastigminei a fost cu aproximativ 60% mai mare și ASC a rivastigminei a fost de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată decât la subiecții sănătoși.

Pacienți cu insuficiență renală

C_{max} și ASC ale rivastigminei au fost de două ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată decât la subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale C_{max} și ASC la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan, șoarece și câine au indicat numai efecte asociate unei acțiuni farmacologice exagerate. Nu a fost observată toxicitate specifică de organ. În studiile la animale nu au putut fi stabilite limite de siguranță privind expunerea la om, deoarece studiile la animale au o anumită sensibilitate.

Rivastigmina nu a avut efecte mutagene în testele standard *in vitro* și *in vivo*, cu excepția testului de aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane la doze de 10^4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă. Testul micronucleelor *in vivo* a fost negativ.

Studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au pus în evidență efectul carcinogen al rivastigminei la doza maximă tolerată, deși expunerea la rivastigmină și metabolizii săi a fost mai scăzută decât la om. Când s-a evaluat în funcție de suprafața corporală, expunerea la rivastigmină și metabolizii săi a fost aproximativ echivalentă cu doza umană maximă recomandată de 12 mg pe zi; cu toate acestea, comparativ cu doza umană maximă, la animale s-a obținut o doză de 6 ori mai mare.

La animale, rivastigmina traversează placentă și se excretă în lapte. Studiile cu doze orale efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat potențial teratogen al rivastigminei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

1,5 mg

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Hipromeloză 5 cP

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Capsula

Corp

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Cap

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Cerneală de imprimare, care conține: Shelac, propilenglicol, oxid negru de fer (E 172).

3 mg, 4,5 mg, 6 mg

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Hipromeloză 5 cP
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Capsula

Corp
Oxid galben de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E 172)
Gelatină
Cap
Oxid galben de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E 172)
Gelatină

Cerneală de imprimare, care conține: Shelac, propilenglicol, oxid negru de fer (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 capsule
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 14 capsule
Cutie cu 8 blistere din PVC/Al a câte 14 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NEOLA PHARMA S.R.L.
Strada Biharia, nr. 67-77
Clădirea Corp F, Etaj 2, Camerele 26, 27
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1,5 mg
12025/2019/01-02-03

3 mg
12026/2019/01-02-03

4,5 mg
12027/2019/01-02-03

6 mg
12028/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .