

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivastigmina Pentafarma 4,6 mg/24 h sistema transdérmico
Rivastigmina Pentafarma 9,5 mg/24 h sistema transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rivastigmina Pentafarma 4,6 mg/24 h sistema transdérmico
Cada sistema transdérmico liberta 4,6 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada sistema transdérmico de 5 cm² contém 9 mg de rivastigmina.

Rivastigmina Pentafarma 9,5 mg/24 h sistema transdérmico
Cada sistema transdérmico liberta 9,5 mg de rivastigmina em 24 horas. Cada sistema transdérmico de 10 cm² contém 18 mg de rivastigmina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico

Rivastigmina Pentafarma 4,6 mg/24 h sistema transdérmico
Cada sistema transdérmico é um fino adesivo transdérmico tipo-matriz contendo três camadas. A parte exterior da camada de revestimento é redonda, translúcida e gravada com "Rivastigmina Pentafarma", "4,6 mg/24 h".

Rivastigmina Pentafarma 9,5 mg/24 h sistema transdérmico
Cada sistema transdérmico é um fino adesivo transdérmico tipo-matriz contendo três camadas. A parte exterior da camada de revestimento é redonda, translúcida e gravada com "Rivastigmina Pentafarma", "9,5 mg/24 h".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as linhas de orientação atuais. Similarmente a qualquer tratamento iniciado em doentes com demência, a terapia com rivastigmina só deve ser iniciada se existir um cuidador disponível para administrar regularmente e monitorizar o tratamento.

Posologia

Sistemas transdérmicos	Taxas de libertação de Rivastigmina in vivo em 24 h
Rivastigmina Pentafarma 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmina Pentafarma 9,5 mg/24 h	9,5 mg

Dose inicial

O tratamento é iniciado com 4,6 mg/24 h.

Dose de manutenção

Se esta dose for bem tolerada de acordo com o médico assistente, e após um período mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose diária eficaz recomendada e que deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico.

Aumento de dose

9,5 mg/24 h é a dose diária eficaz recomendada e deverá ser continuada enquanto o doente continuar a demonstrar benefício terapêutico. Se esta dose for bem tolerada e apenas após um período mínimo de seis meses de tratamento com 9,5 mg/24 h, o médico assistente pode considerar um aumento de dose para 13,3 mg/24 h em doentes que demonstraram uma deterioração cognitiva significativa (por ex: diminuição na escala MMSE) e/ou declínio funcional (com base na avaliação médica) enquanto recebiam a dose diária eficaz recomendada de 9,5 mg/24 h (ver secção 5.1).

O benefício clínico da rivastigmina deve ser reavaliado regularmente. A descontinuação deve ser ponderada caso deixe de existir evidência de efeito terapêutico com a dose ótima.

O tratamento deve ser interrompido temporariamente se forem observadas reações adversas gastrointestinais e até estas reações adversas estarem resolvidas. O tratamento com adesivos transdérmicos pode ser retomado com a mesma dose se o tratamento não for interrompido por mais de três dias. Caso contrário, o tratamento deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

A mudança de cápsulas ou de solução oral para sistemas transdérmicos

Com base na comparação da exposição entre a rivastigmina oral e transdérmica (ver secção 5.2), os doentes tratados com rivastigmina cápsulas ou solução oral podem ser transferidos para sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma da seguinte forma:

- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 3 mg/dia pode ser transferido para sistemas transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 6 mg/dia pode ser transferido para sistemas transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose fixa e bem tolerada de rivastigmina oral de 9 mg/dia pode ser transferido para sistemas transdérmicos 9,5 mg/24 h. Se a dose oral de 9 mg/dia não for fixa e bem tolerada, é recomendada a transferência para sistemas transdérmicos 4,6 mg/24 h;
- Um doente que toma uma dose de rivastigmina oral de 12 mg/dia pode ser transferido para sistemas transdérmicos 9,5 mg/24 h.

Após a transferência para sistemas transdérmicos 4,6 mg/24 h, se estes forem bem tolerados após um mínimo de quatro semanas de tratamento, a dose de 4,6 mg/24 h deve ser aumentada para 9,5 mg/24 h, que é a dose eficaz recomendada.

É recomendado aplicar o primeiro sistema transdérmico no dia seguinte à última dose oral.

Populações especiais

- População pediátrica: Não existe utilização relevante de rivastigmina na população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer.
- Doentes com peso corporal inferior a 50 kg: Deve ter-se precaução especial na titulação acima da dose eficaz recomendada de 9,5 mg/24 h em doentes com peso corporal inferior a 50 kg (ver secção 4.4). Eles podem ter mais reações adversas e serem mais suscetíveis de descontinuar o tratamento devido às reações adversas.
- Compromisso hepático: Devido ao aumento da exposição no compromisso hepático ligeiro a moderado como observado nas formulações orais, devem ser cuidadosamente seguidas as recomendações da posologia para titulação, de acordo com a tolerabilidade individual. Doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ter mais reações adversas dose-dependentes. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave. Na titulação destes doentes deve ser tomada precaução especial (ver secções 4.4 e 5.2).
- Compromisso renal: Não é necessário um ajuste da dose para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Modo de administração

Os sistemas transdérmicos devem ser aplicados uma vez por dia na pele limpa, seca, sem pelo, intacta e saudável, na parte superior ou inferior das costas, na parte superior do braço ou tórax, num local em que não sejam deslocados pela roupa justa. Não é recomendado aplicar o sistema transdérmico na coxa ou no abdómen devido à diminuição da biodisponibilidade da rivastigmina que é observada quando o sistema transdérmico é aplicado nessas áreas do corpo.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O sistema transdérmico não deve ser aplicado na pele vermelha, irritada ou cortada. A reaplicação no mesmo local exato nos 14 dias seguintes deve ser evitada para minimizar o risco potencial de irritação cutânea.

Doentes e cuidadores devem ser instruídos sobre as instruções de administração importantes:

- O sistema transdérmico do dia anterior deve ser removido antes da aplicação diária de um novo (ver secção 4.9).
- O sistema transdérmico deve ser substituído por um novo após 24 horas. Apenas um sistema transdérmico deve ser utilizado de cada vez (ver secção 4.9).
- O sistema transdérmico deve ser pressionado firmemente durante pelo menos 30 segundos utilizando a palma da mão até que os bordos estejam bem colados.
- Se o sistema transdérmico cair, deve ser aplicado um novo para o resto do dia e depois deverá ser substituído à hora habitual do dia seguinte.
- O sistema transdérmico pode ser utilizado em situações da vida diária, incluindo tomar banho e durante o tempo quente.

- O sistema transdérmico não deve ser exposto a qualquer fonte de calor externa (por ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.
- O sistema transdérmico não deve ser cortado em pedaços

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carbamatos ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contacto com o sistema transdérmico de rivastigmina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e a gravidade das reações adversas geralmente aumenta com o aumento das doses, particularmente com alterações da dose. Se o tratamento for interrompido durante mais do que três dias, deve ser reiniciado com 4,6 mg/24 h.

Má utilização do medicamento e erros de dosagem que resultam em sobredosagem
A má utilização do medicamento e erros de dosagem com Rivastigmina adesivo transdérmico resultaram em reações adversas graves: alguns casos requereram hospitalização, e raramente conduziram à morte (ver secção 4.9). A maioria dos casos de má utilização do medicamento ou de erros de dosagem esteve relacionada com a não remoção do adesivo transdérmico anterior quando aplicado um novo e o uso de múltiplos adesivos transdérmicos em simultâneo. Os doentes e respetivos cuidadores devem ser instruídos acerca das instruções de administração importantes de Rivastigmina Pentafarma sistema transdérmico (ver secção 4.2).

Distúrbios gastrointestinais

Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos e diarreia são dose-dependentes e podem ocorrer principalmente aquando do início do tratamento e/ou aumento da dose (ver secção 4.8). Estas reações adversas ocorrem mais frequentemente nas mulheres. Os doentes com sinais ou sintomas de desidratação resultantes de vômitos prolongados ou diarreia prolongada podem ser controlados com fluidos intravenosos e diminuição da dose ou descontinuação se identificados e tratados imediatamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves.

Bradycardia

A rivastigmina pode causar bradicardia o que constitui um fator de risco para a ocorrência de torsade de pointes, predominantemente em doentes com fatores de risco. Aconselha-se precaução nos doentes com risco mais elevado de desenvolver torsade de pointes; por exemplo, naqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte de miocárdio recente, bradiarritmias, uma predisposição para hipocalcemia e hipomagnesemia, ou utilização concomitante com medicamentos conhecidos por induzirem prolongamento do intervalo QT e/ou torsade de pointes (ver secções 4.5 e 4.8).

Perda de peso

Os doentes com doença de Alzheimer podem perder peso enquanto tomam inibidores das colinesterases, incluindo rivastigmina. O peso dos doentes deve ser monitorizado durante a terapêutica com sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma.

Outras reações adversas

Tem de se ter cuidado quando se prescrevem sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma a:

- doentes com síndrome do nodo sinusal ou defeitos de condução (bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular) (ver secção 4.8);
- doentes com úlceras gástricas ou duodenais ativas ou doentes predispostos a estas condições porque a rivastigmina pode causar aumento das secreções gástricas (ver secção 4.8);
- doentes com predisposição para obstrução urinária e convulsões pois os colinomiméticos podem induzir ou exacerbar estas doenças;
- doentes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Reações cutâneas no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação com o sistema transdérmico de rivastigmina que são geralmente de intensidade ligeira a moderada. Os doentes e os cuidadores devem ser instruídos de acordo com estas informações.

Estas reações não constituem em si uma indicação de sensibilização. No entanto, o uso do sistema transdérmico de rivastigmina pode conduzir a dermatite alérgica de contacto.

Deve-se suspeitar de dermatite alérgica de contacto caso as reações no local de aplicação se alastrem para além da área do sistema transdérmico, se existir evidência de uma reação local mais intensa (ex. eritema aumentado, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhorarem significativamente num período de 48 h após a remoção do sistema transdérmico. Nestes casos, deve-se descontinuar o tratamento (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam reações no local de administração sugestivas de dermatite de contacto alérgica ao sistema transdérmico de rivastigmina que ainda necessitem de tratamento com rivastigmina apenas devem passar a tomar rivastigmina oral após apresentarem resultado de teste de alergia negativo e sob supervisão médica apertada. É possível que alguns doentes sensibilizados à rivastigmina devido à exposição ao sistema transdérmico de rivastigmina não possam tomar rivastigmina em qualquer forma.

Existem notificações pós-comercialização raras de doentes que apresentaram reações de hipersensibilidade cutâneas disseminadas quando foi administrada rivastigmina independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Outras advertências e precauções

A rivastigmina pode exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais.

O contacto com os olhos deve ser evitado depois de manusear os sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma (ver secção 5.3). Devem ser lavadas as mãos com água e sabonete após remoção do sistema transdérmico. Em caso de contacto com os olhos ou se estes ficarem vermelhos após manuseamento do sistema transdérmico, lave imediatamente com água suficiente e procure aconselhamento médico se os sintomas não desaparecerem.

Populações especiais

- Os doentes com peso corporal inferior a 50 kg podem ter mais reações adversas e podem estar mais predispostos a interrupção devido a reações adversas (ver secção 4.2). Titule cuidadosamente e monitorize para reações adversas destes doentes (por ex: náuseas ou vômitos prolongados) e considere reduzir a dose de manutenção para o sistema transdérmico de 4,6 mg/24 h caso estas reações adversas apareçam.
- Em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo podem ocorrer mais reações adversas. As doses recomendadas para titulação de acordo com a tolerabilidade individual devem ser cuidadosamente seguidas. Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. Na titulação destes doentes deve ser tomada precaução especial (ver secção 4.2 e 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação específicos com os sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma.

Sendo um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos dos relaxantes musculares do tipo da succinilcolina durante a anestesia. É recomendada precaução aquando da seleção dos agentes anestésicos. Se necessário, podem ser considerados ajustes de dose ou interrupção temporária do tratamento.

Atendendo aos seus efeitos farmacodinâmicos e possíveis efeitos aditivos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras substâncias colinomiméticas e pode interferir com a atividade dos medicamentos anticolinérgicos (ex. oxibutinina, tolterodina).

Foram notificados efeitos aditivos que levam a bradicardia (o que pode resultar em síncope) com o uso combinado de diferentes betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. É expectável que os bloqueadores beta cardiovasculares estejam associados com o maior risco, mas também foram recebidas notificações de doentes que tomam outros bloqueadores beta. Por isso recomenda-se precaução quando a rivastigmina é usada concomitantemente com bloqueadores beta e também outros agentes que provocam bradicardia (ex. antiarrítmicos de classe III, antagonistas dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, pilocarpina).

Dado que a bradicardia constitui um fator de risco para a ocorrência de torsades de pointes, a associação de rivastigmina com medicamentos que podem induzir torsades de pointes, tais como antipsicóticos, ou seja, algumas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, veralprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina e moxifloxacina deve ser observada com precaução e a monitorização clínica (ECG) pode também ser necessária.

Não se observou qualquer interação farmacocinética da rivastigmina oral com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina nos estudos em voluntários saudáveis. O aumento do tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração oral de rivastigmina. Não se observaram quaisquer efeitos indesejáveis sobre a condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina oral.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos usualmente, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensores que atuam centralmente, beta-bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, agentes inotrópicos, antianginosos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, estrogénios, analgésicos, benzodiazepinas e anti-histamínicos, não foi associada a uma alteração da cinética da rivastigmina nem a um aumento do risco de efeitos indesejáveis clinicamente relevantes.

Devido ao seu metabolismo, parecem improváveis interações metabólicas com outros medicamentos, apesar da rivastigmina poder inibir o metabolismo mediado pela butirilcolinesterase de outras substâncias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em animais, a rivastigmina e/ou metabolitos atravessam a placenta. Desconhece-se se isto ocorre em seres humanos. Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas à rivastigmina. Nos estudos peri/pós-natais em ratos, observou-se um tempo de gestação aumentado. A rivastigmina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Em animais, a rivastigmina é excretada no leite. Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite humano. Assim, as mulheres que estiverem a tomar rivastigmina não devem amamentar.

Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade nem sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, exceto em doses relacionadas com toxicidade materna (ver seção 5.3). Não são conhecidos efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer pode causar uma diminuição gradual da capacidade de conduzir ou comprometer a capacidade para utilizar máquinas. Além disso, a rivastigmina pode induzir síncope ou delírios. Como consequência, a rivastigmina tem influência reduzida ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Logo, em doentes com demência tratados com rivastigmina, a capacidade de continuar a conduzir ou utilizar máquinas complexas deve ser regularmente avaliada pelo médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações cutâneas no local de aplicação (geralmente eritema ligeiro a moderado no local de aplicação) são as mais frequentes reações adversas observadas com a utilização de Rivastigmina adesivo transdérmico. As reações adversas seguintes mais frequentes são de natureza gastrointestinal e incluem náuseas e vômitos.

As reações adversas na Tabela 1 e na Tabela 2 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Resumo tabelado de reações adversas

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas em 1.670 doentes com demência de Alzheimer tratados em ensaios clínicos, aleatorizados com dupla ocultação, controlados por placebo e fármaco ativo, com rivastigmina sistema transdérmico, com a duração de 24-48 semanas e a partir de dados pós-comercialização.

Tabela 1

Infeções e infestações	
Frequentes	Infeção urinária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia, diminuição do apetite
Desconhecido	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Ansiedade, depressão, delírios, agitação
Pouco frequentes	Agressividade
Desconhecido	Alucinações, agitação, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias, síncope, tonturas
Pouco frequentes	Hiperatividade psicomotora
Muito raros	Sintomas extrapiramidais
Desconhecido	Agravamento da doença de Parkinson, convulsões, tremor, sonolência
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Bradicardia
Desconhecido	Bloqueio auriculoventricular, fibrilhação auricular, taquicardia, síndrome do nodo sinusal
Vasculopatias	
Desconhecido	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal
Pouco frequentes	Úlcera gástrica
Desconhecido	Pancreatite
Afeções hepato biliares	
Desconhecido	Hepatite, testes de função hepática elevados
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	

Frequentes	Erupção cutânea
Desconhecido	Prurido, eritema, urticária, vesículas, dermatite alérgica (disseminada)
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Reações cutâneas no local de aplicação (ex: eritema no local de aplicação*, prurido no local de aplicação*, edema no local de aplicação*, dermatite no local de aplicação, irritação no local de aplicação), condições asténicas (ex: fadiga, astenia), pirexia, perda de peso
Raros	Queda

*Num estudo controlado de 24 semanas em doentes japoneses, foram notificados como "Muito frequentes" eritema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, edema no local de aplicação.

Descrição de reações adversas selecionadas

Quando foram utilizadas doses superiores a 9,5 mg/24 h no estudo controlado por placebo supracitado, foram observadas mais frequentemente tonturas, insónias, agitação, diminuição do apetite, fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, do que com 9,5 mg/24 h ou placebo, sugerindo uma relação dose-efeito. No entanto, estes acontecimentos não ocorreram com uma maior frequência com rivastigmina 9,5 mg/24 h sistemas transdérmicos do que com o placebo.

As seguintes reações adversas foram apenas observadas com rivastigmina cápsulas e solução oral e não nos ensaios clínicos com rivastigmina sistemas transdérmicos: mal-estar, confusão, sudorese aumentada (frequentes); úlceras duodenais, angina pectoris (raros); hemorragia gastrointestinal (muito raros); alguns casos de vômitos graves foram associados a rutura esofágica (desconhecidos).

Irritação cutânea

Num ensaio clínico em dupla ocultação, as reações no local de aplicação foram maioritariamente ligeiras a moderadas em termos de gravidade. A incidência de reações cutâneas no local de aplicação que levaram à interrupção foi $\leq 2,3\%$ em doentes tratados com adesivos transdérmicos de Rivastigmina. A incidência de reações cutâneas no local de aplicação que levaram à interrupção foi maior na população asiática com 4,9% e 8,4% da população chinesa e japonesa, respetivamente.

Em dois ensaios clínicos de 24 semanas em dupla ocultação controlados com placebo, as reações cutâneas foram determinadas a cada visita, usando uma escala de classificação da irritação da pele. Quando observadas em doentes tratados com adesivos transdérmicos de Rivastigmina, a irritação da pele foi maioritariamente ligeira ou moderada em termos de gravidade. Foi classificada como grave em $\leq 2,2\%$ de doentes nestes estudos e em $\leq 3,7\%$ dos doentes tratados com adesivos transdérmicos de Rivastigmina num estudo japonês.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-

risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A maioria dos casos de sobredosagem acidental com rivastigmina oral não esteve associada a sinais nem a sintomas clínicos e quase todos os doentes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina 24 horas após a sobredosagem.

A toxicidade colinérgica tem sido notificada com sintomas muscarínicos que são observados com envenenamentos moderados, tais como miose, rubor, distúrbios digestivos, incluindo dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, bradicardia, broncospasmo e aumento das secreções brônquicas, hiperidrose, micção e/ou defecação involuntárias, lacrimejamento, hipotensão e hipersecreção salivar.

Em casos mais graves podem desenvolver-se efeitos nicotínicos tais como fraqueza muscular, fasciculações, convulsões e paragem respiratória com possível desfecho fatal.

Adicionalmente existem casos pós-comercialização de tonturas, tremor, cefaleia, sonolência, estado confusional, hipertensão, alucinações e mal-estar. No contexto de pós-comercialização foi notificada sobredosagem com o sistema transdérmico de rivastigmina resultante de má utilização/erros de dose (aplicação de vários sistemas transdérmicos simultaneamente) e raramente em ensaios clínicos.

Monitorização

Como a rivastigmina tem uma semivida plasmática de cerca de 3,4 horas e uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, recomenda-se que em caso de sobredosagem assintomática todos os sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentaforma sejam removidos imediatamente e não seja aplicado mais nenhum sistema transdérmico nas 24 horas seguintes. Em situações de sobredosagens acompanhadas de náuseas e vômitos graves, deve ser considerada a utilização de antieméticos. Deve ser administrado tratamento sintomático para outras reações adversas, de acordo com as necessidades.

Em sobredosagens maciças, pode ser usada atropina. Recomenda-se uma dose inicial intravenosa de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. A utilização da escopolamina como antídoto não é recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, anticolinesterases, código ATC: N06DA03

A rivastigmina é um inibidor da acetil- e butirilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina libertada por neurónios colinérgicos funcionalmente intactos. Assim, a rivastigmina pode ter um efeito benéfico nos défices cognitivos, mediados pelo sistema colinérgico, na demência associada à doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com as suas enzimas alvo, através da formação de um complexo ligado covalentemente que inativa as enzimas temporariamente. Em homens adultos jovens saudáveis, uma dose oral de 3 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano (LCR) em aproximadamente 40% na primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após a obtenção do efeito inibitório máximo. Em doentes com doença de Alzheimer, a inibição da AChE no LCR pela rivastigmina oral foi dependente da dose até 6 mg administrados duas vezes por dia, a dose mais elevada testada. A inibição da atividade da butirilcolinesterase no LCR de 14 doentes com doença de Alzheimer, tratados com rivastigmina oral, foi semelhante à inibição da AChE.

Ensaio clínico na demência de Alzheimer

A eficácia dos sistemas transdérmicos de rivastigmina em doentes com demência de Alzheimer foi demonstrada num estudo principal de 24 semanas, com dupla ocultação, e na sua extensão de fase aberta e num estudo de 48 semanas, em dupla ocultação e com comparador ativo.

Estudo controlado com placebo com duração de 24 semanas

Os doentes envolvidos neste estudo tinham uma pontuação de 10-20 na escala MMSE (Mini- Mental State Examination). A eficácia foi estabelecida pelo uso de instrumentos de avaliação independentes, específicos para esta área, e que foram aplicados em intervalos periódicos durante as 24 semanas de tratamento. Estes incluíram a ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, uma medida de cognição baseada no desempenho), a ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, uma avaliação global e abrangente do doente pelo médico incorporando a participação do cuidador) e a ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, uma avaliação, quantificada pelo cuidador, das atividades da vida diária incluindo higiene pessoal, alimentação, vestuário, tarefas domésticas tais como fazer compras, conservação da capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante, assim como envolvimento em atividades relacionadas com finanças). Os resultados das 24 semanas para estes três instrumentos estão sumariados na Tabela 2.

Tabela 2

ITT – população LOCF	Rivastigmina sistemas	Rivastigmina	Placebo
----------------------	-----------------------	--------------	---------

	transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	cápsulas 12 mg/dia N = 256	N = 282
ADAS-Cog			
Valor basal médio ± DP	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor de p versus placebo	0,005*1	0,003*1	
ADCS-CGIC			
Valor médio ± DP	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valor de p versus placebo	0,010*2	0,009*2	
ADCS-ADL			
Valor basal médio ± DP	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Média das diferenças às 24 semanas ± DP	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p versus placebo	0,013*1	0,039*1	
Valor de p versus placebo	0,013*1	0,039*1	

* $p \leq 0,05$ versus placebo

ITT: Intenção de tratar; LOCF: Última observação realizada

1 Baseado na análise ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor basal como covariável. Uma variação negativa da ADAS-Cog indica melhoria. Uma variação positiva da ADCSADL indica melhoria.

2 Baseado no teste CMH (van Elteren Test) bloqueado por país. Valores de ADCS-CGIC <4 indicam melhoria.

Na Tabela 3 são apresentados os resultados nos doentes com resposta clinicamente relevante do estudo de 24 semanas controlado com placebo. Neste estudo, a melhoria clinicamente relevante foi definida a priori como a melhoria de pelo menos 4 pontos na ADAS-Cog, ausência de agravamento na ADCS-CGIC e ausência de agravamento na ADCS-ADL.

Tabela 3

	Doentes com resposta clinicamente relevante (%)		
ITT – população LOCF	Rivastigmina sistemas transdérmicos 9,5 mg/24 h	Rivastigmina cápsulas 12 mg/dia	Placebo
	N = 251		

		N = 256	N = 282
Pelo menos 4 pontos de melhoria na ADAS-Cog sem agravamento na ADCSCGIC e ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valor de p versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

Os modelos compartimentais para os sistemas transdérmicos 9,5 mg/24 sugeriram uma exposição similar à obtida com uma dose oral de 12 mg/dia.

Estudo controlado com comparador ativo com duração de 48 semanas

Os doentes envolvidos no estudo controlado com comparador ativo tinham uma pontuação inicial de 10-24 na escala MMSE. O estudo foi desenhado para comparar a eficácia do adesivo transdérmico de 13,3 mg/24 h em relação ao adesivo transdérmico de 9,5 mg/24 h durante 48 semanas na fase de tratamento em dupla ocultação em doentes com a doença de Alzheimer que demonstraram declínio funcional e cognitivo após um tratamento inicial de 24-48 semanas na sua extensão de fase aberta enquanto faziam a dose de manutenção de 9,5 mg/24 h adesivo transdérmico. O declínio funcional foi avaliado pelo investigador e o declínio cognitivo foi definido como uma diminuição >2 pontos na escala MMSE em relação à última visita ou uma diminuição >3 pontos em relação ao valor inicial. A eficácia foi estabelecida através do uso da ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, uma medida de cognição baseada no desempenho) e da ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) que avaliam atividades instrumentais que incluem gestão financeira, preparação de refeições, fazer compras, capacidade de orientação de si próprio em relação ao meio circundante e capacidade para ficar sozinho sem vigilância. Os resultados das 48 semanas para os dois instrumentos de avaliação estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

População /Visita		Rivastigmina 15 cm2		Rivastigmina 10 cm2		Rivastigmina 15 cm2		Rivastigmina 10 cm2		
		N=265	N=271	N=265	N=271	N=265	N=271	N=265	N=271	
		n	Média	n	Média	DLSM	95%IC	Valor p		
ADAS-Cog										
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9					
DB-	Valor	264	38,5	268	39,7					
Semana										
48	Alteração	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227		
ADCS-IADL										
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8					
Semana	Valor	265	23,1	271	19,6					
48	Alteração	265	-4,4	271	-6,2	-2,2	(0,8; 3,6)	0,002*		

IC – Intervalo de confiança.

DLSM –diferença de médias dos mínimos quadrados.

LOCF (Last Observation Carried Forward) –última observação realizada.

Pontuação ADAS-cog: uma diferença negativa no DLSM indica maior benefício com Rivastigmina 15 cm² quando comparado com Rivastigmina 10 cm².

Pontuação ADCS-IADL: uma diferença positiva no DLSM indica maior benefício com Rivastigmina 15 cm² quando comparado com Rivastigmina 10 cm².

N é o número de doentes com uma avaliação inicial (última avaliação na fase aberta inicial) e com pelo menos 1 avaliação pós-basal (para LOCF).

The DLSM, 95% CI, e o valor p são baseados no modelo ajustado ANCOVA (análise da covariância) para os países e pontuação basal ADAS-cog.

* p<0,05

Fonte: Estudo D2340-Tabela 11-6 e Tabela 11-7

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da rivastigmina a partir dos sistemas transdérmicos de rivastigmina é lenta. Após a primeira dose são observadas concentrações plasmáticas detetáveis depois de um intervalo de 0,5-1 hora. A C_{max} é atingida após 10-16 horas. Depois do pico, as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante o restante período de aplicação de 24 horas. Com doses múltiplas (como no estado estacionário), depois do sistema transdérmico prévio ser substituído por um novo, inicialmente as concentrações plasmáticas diminuem lentamente durante aproximadamente 40 minutos em média, até a absorção do novo sistema transdérmico aplicado ser mais rápida do que a eliminação, e os níveis plasmáticos começam a aumentar até atingir um novo pico após aproximadamente 8 horas. No estado estacionário, os níveis mínimos são aproximadamente 50% dos níveis do pico, em contraste com a administração oral, onde as concentrações caem para zero virtual entre as doses. Apesar de menos pronunciado do que com a formulação oral, a exposição à rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta proporcionalmente com um fator de 2,6 quando se transfere de 4,6 mg/24 h para 9,5 mg/24 h. O índice de flutuação (IF), uma medida da diferença relativa entre picos e concentrações mínimas (C_{max} – C_{min}/C_{avg}), foi de 0,58 para rivastigmina 4,6 mg/24 h sistemas transdérmicos e 0,77 para rivastigmina 9,5 mg/24 h sistemas transdérmicos, demonstrando uma flutuação muito menor entre as concentrações mínima e pico do que com a formulação oral (IF=3,96 (6 mg/dia) e 4,15 (12 mg/dia)).

A dose de rivastigmina libertada do sistema transdérmico em 24 horas (mg/24 h) não pode ser diretamente comparada à quantidade (mg) de rivastigmina contida numa cápsula no que diz respeito à concentração plasmática durante 24 horas.

Com uma dose única, a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos da rivastigmina (normalizados à dose/kg de peso corporal) foi de 43% (C_{max}) e de 49% (AUC_{0-24h}) após administração transdérmica versus 74% e 103%, respetivamente, depois da forma oral. A variabilidade interindividual no estado estacionário num estudo na demência de Alzheimer foi de 45% (C_{max}) e 43% (AUC_{0-24h}) após a utilização do sistema transdérmico, e de 71% e 73%, respetivamente, depois da administração da forma oral.

Uma relação entre a exposição à substância ativa no estado estacionário (rivastigmina e metabolito NAP226-90) e o peso corporal foi observada nos doentes com demência de Alzheimer. Em comparação com um doente com um peso corporal de 65 kg, as concentrações de rivastigmina no estado estacionário num doente com um peso corporal de 35 kg serão aproximadamente o dobro, enquanto que para um doente com um peso corporal de 100 kg, as concentrações serão aproximadamente metade. O efeito do peso corporal na exposição à substância ativa sugere que é necessário atenção especial aos doentes com peso corporal muito baixo durante a fase de titulação crescente (ver secção 4.4).

A exposição (AUC_{∞}) à rivastigmina (e ao metabolito NAP266-90) foi maior quando o sistema transdérmico foi aplicado na parte superior das costas, tórax ou parte superior do braço e aproximadamente 20-30% menor quando aplicado no abdómen ou coxa.

Não ocorreu acumulação relevante de rivastigmina ou do metabolito NAP226-90 no plasma dos doentes com doença de Alzheimer, exceto nos níveis plasmáticos do segundo dia de terapêutica com o sistema transdérmico que foram superiores aos do primeiro dia.

Distribuição

A ligação da rivastigmina às proteínas plasmáticas é fraca (aproximadamente 40%). Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e tem um volume de distribuição aparente da ordem de 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformação

A rivastigmina é rápida e extensamente metabolizada com um tempo de semivida de eliminação no plasma de aproximadamente 3,4 horas após a remoção do sistema transdérmico. A eliminação foi limitada pela taxa de absorção (cinética flip-flop), o que explica o $t_{1/2}$ mais longo após a aplicação do sistema transdérmico (3,4 h) versus administrações oral ou intravenosa (1,4 a 1,7 h). O metabolismo é primariamente por hidrólise mediada pela colinesterase, ao metabolito NAP226-90. In vitro, este metabolito apresenta inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%).

Com base em estudos in vitro não é esperada interação farmacocinética com medicamentos metabolizados pelas seguintes isoenzimas dos citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Baseado na evidência dos estudos in vitro e em animais, as isoenzimas mais importantes do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A clearance plasmática total da rivastigmina foi de aproximadamente 130 litros/h após uma dose intravenosa de 0,2 mg e diminuiu para 70 litros/h depois de uma dose intravenosa de 2,7 mg, o que é consistente com a farmacocinética não linear, sobreproporcional da rivastigmina devido à saturação da sua eliminação.

O rácio AUC_{∞} do metabolito/composto de origem foi aproximadamente de 0,7 após a aplicação do sistema transdérmico versus 3,5 depois da administração oral, indicando que ocorreu muito menos metabolismo após aplicação na derme comparando com o tratamento oral. É formado menos NAP226-90 depois da aplicação do sistema transdérmico, presumivelmente devido à ausência de

metabolismo pré-sistémico (efeito de primeira passagem no fígado), em contraste com a administração oral.

Eliminação

É encontrada rivastigmina não alterada em quantidades vestigiais na urina; a excreção renal dos metabolitos é a mais importante via de eliminação após a administração do sistema transdérmico.

Após a administração de ¹⁴C-rivastigmina oral, a eliminação renal foi rápida e praticamente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes.

Uma análise farmacocinética da população demonstrou que o uso de nicotina aumenta a depuração oral de rivastigmina em 23% em doentes com doença de Alzheimer (n = 75 fumadores e 549 não fumadores) a tomar doses de rivastigmina cápsula oral até 12 mg/dia.

Populações especiais

Idosos

A idade não tem impacto na exposição à rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer tratados com sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos com sistemas transdérmicos de rivastigmina em doentes com compromisso hepático. Após administração oral, a C_{max} de rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC da rivastigmina foi mais de duas vezes superior em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado do que em indivíduos saudáveis.

Após uma dose oral única de 3 mg ou 6 mg, a depuração oral média da rivastigmina foi aproximadamente 46-63% menor em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (n = 10, de Child-Pugh 5-12, comprovada por biópsia) do que em indivíduos saudáveis (n = 10).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com sistemas transdérmicos de rivastigmina em indivíduos com compromisso renal. Após administração oral, a C_{max} e a AUC da rivastigmina foram mais de duas vezes superiores em doentes com doença de Alzheimer com compromisso renal moderado comparado com indivíduos saudáveis; no entanto, não existiram alterações na C_{max} e AUC da rivastigmina em doentes com doença de Alzheimer com compromisso renal grave. Com base na análise da população, a depuração da creatinina não mostrou qualquer efeito claro sobre as concentrações em equilíbrio de rivastigmina ou do seu metabolito. Em doentes com insuficiência renal não é necessário ajuste da dose (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por administração repetida oral e tópica em ratinhos, ratos, coelhos, cães e porcos anões apenas revelaram efeitos associados a uma ação farmacológica potenciada. Não foi observada toxicidade em órgãos alvo. As doses

orais e tópicos utilizadas em estudos animais foram limitadas devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

A rivastigmina não foi mutagénica numa bateria padrão de testes in vitro e in vivo, exceto num teste de aberração cromossómica em linfócitos periféricos humanos numa dose 104 vezes superior à exposição clínica previsível. O teste do micronúcleo in vivo foi negativo. O principal metabolito NAP226-90 também não demonstrou potencial genotóxico.

Não se encontrou evidência de carcinogenicidade nos estudos orais e tópicos em ratinhos e num estudo oral em ratos na dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e aos seus metabolitos foi aproximadamente equivalente à exposição em humanos com as doses máximas de cápsulas e sistemas transdérmicos de rivastigmina.

Em animais, a rivastigmina atravessa a placenta e é excretada no leite. Estudos de administração oral em fêmeas de ratos e coelhos grávidas não deram indicação de potencial teratogénico por parte da rivastigmina. Em estudos orais com ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo da geração dos pais ou da descendência. Não foram realizados estudos específicos na derme de fêmeas grávidas.

Os sistemas transdérmicos de rivastigmina não foram fototóxicos e foram considerados não sensibilizantes. Noutros estudos de toxicidade na derme foi observado um ligeiro efeito irritante na pele dos animais de laboratório, incluindo controlos. Esta situação pode indicar que os sistemas transdérmicos de Rivastigmina Pentafarma podem potencialmente induzir um eritema ligeiro nos doentes.

Quando administrada nos olhos de coelhos, nos estudos de irritação ocular primária, a rivastigmina causou vermelhidão e edema da conjuntiva, opacidade da córnea e miose que persistiu por 7 dias. Logo os doentes/prestadores de cuidados devem evitar o contacto com os olhos depois de manusear o sistema transdérmico (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Película de filme:
Película de poliéster
Filme poliéster revestido por fluoropolímero

Matriz medicamentosa:
Copolímero de acrilatos
Adesivo acrílico

Matriz adesiva:
Adesivo de silicone

6.2 Incompatibilidades

Para prevenir a interferência com as propriedades adesivas do sistema transdérmico, não devem ser aplicados cremes, loções ou pós na área da pele onde o medicamento irá ser aplicado.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada sistema transdérmico é individualmente acondicionado numa saqueta termoselada de papel/PET/Alu/PAN multilaminado. As saquetas são embaladas em cartão. Existem embalagens contendo 7 ou 30 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados a meio, com o lado adesivo para dentro, colocados na saqueta original e eliminados seguramente e fora da vista e do alcance das crianças.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5550025 no INFARMED I.P. (Rivastigmina Pentafarma 4,6 mg/24 h sistema transdérmico, 7 saquetas)

Registo nº 5550033 no INFARMED I.P. (Rivastigmina Pentafarma 4,6 mg/24 h sistema transdérmico, 30 saquetas)

Registo nº 5550124 no INFARMED I.P. (Rivastigmina Pentafarma 9,5 mg/24 h sistema transdérmico, 30 saquetas)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 13-05-2022 INFARMED

Data da primeira autorização: 08 de fevereiro de 2013
Data da última renovação: 22 de dezembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO