hemitartarato de rivastigmina

Ranbaxy Farmacêutica Ltda

Cápsula dura

1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg & 6 mg

(versão comercial)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

hemitartarato de rivastigmina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

APRESENTAÇÕES

Rivastigmina 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg e 6,0 mg – embalagem contendo 28 e 30 cápsulas duras.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....2,4 mg
(equivalente a 1,5 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 3 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....4,8 mg
(equivalente a 3 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....7,2 mg
(equivalente a 4,5 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 6 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....9,6 mg
(equivalente a 6 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer.
Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos na demência de Alzheimer

A eficácia de hemitartarato de rivastigmina no tratamento da doença de Alzheimer foi demonstrada por estudos placebo-controlados. Os pacientes envolvidos tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 24. Os resultados de dois estudos pivotais multicêntricos de 26 semanas de duração comparando a administração de 1 - 4 mg/dia e 6 - 12 mg/dia com placebo, assim como a análise conjunta dos estudos de Fase III, estabeleceram que hemitartarato de rivastigmina produz uma melhora significativa nos principais domínios cognitivos de desempenho global e de atividades diárias e na gravidade da doença. Tanto a faixa de dosagem baixa quanto a alta apresentaram benefícios para a cognição, desempenho global e gravidade da doença; além disso, a faixa de dose mais alta produziu uma melhora nas atividades diárias [1,2,3].

As seguintes variáveis prognósticas foram utilizadas nesses estudos:
Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog): um sistema de testes baseados no desempenho que mede áreas cognitivas relevantes em pacientes com doença de Alzheimer, tais como atenção, aprendizado, memória e linguagem.

Impressão de Mudança Baseada na Entrevista Clínica (CIBIC-Plus): avaliação clínica da alteração global do paciente nos domínios cognitivos, de comportamento e desempenho, incorporando opiniões separadas do paciente e do cuidador.
Escala de Deterioração Progressiva (PDS): avaliação realizada pelo cuidador da habilidade do paciente em realizar atividades diárias, tais como asseio pessoal, alimentação, ajuda nos afazeres domésticos e fazer compras.

Os resultados dos estudos indicam que o início da eficácia ocorre geralmente na 12ª semana e é mantida até o final de 6 meses de tratamento [1,2,3]. Pacientes tratados com 6 - 12 mg apresentaram melhora da cognição, nas atividades diárias e no desempenho global, enquanto os pacientes que utilizaram placebo apresentaram uma deterioração dessas variáveis. Os efeitos de hemitartarato de rivastigmina nessas variáveis (por exemplo, diferença de 5 pontos de ADAS-Cog em relação ao placebo na 26ª semana) indicam um atraso na velocidade de deterioração de pelo menos 6 meses [1,2,3].

Análises realizadas para detectar os subtestes e sintomas na ADAS-Cog e CIBIC-Plus, respectivamente, que melhoraram em pacientes tratados com hemitartarato de rivastigmina, indicam que todos os subtestes da ADAS-Cog (praxia ideatória, orientação, compreensão de instruções, teste de memorização de palavras, habilidade linguística e reconhecimento de palavras) melhoraram significativamente e todos os itens da avaliação CIBIC-Plus, com exceção da ansiedade, apresentaram melhora significativa na 26ª semana com doses de hemitartarato de rivastigmina de 6 - 12 mg. Os itens que apresentaram melhora de no mínimo 15%, mais evidentes nos pacientes que completaram o tratamento com hemitartarato de rivastigmina em comparação aos pacientes com placebo, foram: memorização de palavras, desempenho, agitação, lacrimação ou choro, delírios, alucinações, atividades despropositadas e inapropriadas e ameaças físicas e/ou violência [1,2,3].
Resultados similares foram observados com hemitartarato de rivastigmina cápsula de 6 mg duas vezes ao dia em um estudo controlado em pacientes chineses com demência de Alzheimer leve a moderadamente grave [4].

Estudos clínicos na demência associada à doença de Parkinson
A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada em um estudo núcleo placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico de 24 semanas na fase de extensão aberta. Os pacientes envolvidos neste estudo tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 24. A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes, as quais foram avaliadas em intervalos regulares durante o período de tratamento de 6 meses, conforme relatado na Tabela 1: a ADAS-cog, uma medida de cognição e a medida global ADCS-CGIC (Impressão de Mudança Clínica Global – Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer) [5,6,7].

Tabela 1 - Demência associada à doença de Parkinson

	ADAS-Cog		ADCS-CGIC	
	hemitartarato de rivastigmina	**Placebo**	**hemitartarato de rivastigmina**	**Placebo**
População ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Média da linha de base ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Alteração na média por 24 semanas ± DP	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor p	< 0,001[1]		0,007[2]	
População ITT + LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Média da linha de base ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Alteração na média por 24 semanas ± DP	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor p	< 0,001[1]		< 0,001[2]	

[1] ANCOVA, com o tratamento e o país como fatores e a base ADAS-cog como uma covariante.
[2] Os dados da média mostram por conveniência, análises categóricas feitas utilizando o teste van Elteren. ITT: intenção de tratamento; RDO: drop outs retrieved; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Referências Bibliográficas

1. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of the efficacy and safety of SDZ ENA 713,1-4mg per day and SDZ ENA 713 6-12mg per day in Patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease. Study No. B 352. 13 February 1997. [Doc 603-346]. Volume I.

2. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison of the efficacy and safety of 1-4mg/day SDZ ENA 713 and 6-12mg/day SDZ ENA 713 in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease. Study No. B 303. 28 February 1997. [Doc 603-356]. Volume II.

3. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison of the efficacy and safety of SDZ ENA 713, 3mg, 6mg and 9 mg/day in patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease. Study No. B 351. 18 October 1996. [Doc 603-332]. Volume II.

4. Exelon (rivastigmine). 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information.

5. Addition of new clinical data from Study D2344 (China), Study D1301 (Japan) and Study DUS44 extension – sections Clinical and ADR. Novartis. 6-May-2014.

6. Tekin S, Hsu C, Etropolski M, Clinical Study Report ENA713B2311, A 24-week Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of 3-12 mg/day of Exelon® (Rivastigmine) Capsules in Patients with Parkinson's Disease Dementia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Nov 04.

7. Tekin S, Etropolski M, Lane R, et al, Clinical Overview of Exelon® in dementia associated with Parkinson's disease. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 07 Jan 05.

8. Emre M, Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease, N Engl J Med. 09 Dec 04.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação/propriedade farmacodinâmica
Classe farmacoterapêutica: inibidor seletivo da colinesterase cerebral.
Código ATC: N06DA03.

As alterações patológicas na demência, como na doença de Alzheimer, envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias são conhecidas por estarem envolvidas na atenção, no aprendizado e na memória e em outros processos cognitivos. Acredita-se que a rivastigmina, um inibidor seletivo da acetil e butirilcolinesterase cerebral do tipo carbamato, facilita a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos funcionalmente intactos. Dados de estudos com animais indicam que a rivastigmina aumenta seletivamente a

disponibilidade de acetilcolina no córtex e no hipocampo. Dessa forma, hemitartarato de rivastigmina pode apresentar um benefício nos déficits cognitivos mediados pelo sistema colinérgico, associados à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson. Além disso, existem evidências de que a inibição da colinesterase poderia diminuir a formação de fragmentos da proteína amiloidogênica precursora de beta- amiloide (APP) e, dessa forma, das placas amiloides, que são uma das principais características patológicas da doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com suas enzimas-alvos pela formação de uma ligação covalente complexa que inativa temporariamente as enzimas. Em homens jovens e saudáveis, uma dose oral de 3,0 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano em aproximadamente 40% dentro das primeiras 1,5 horas após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após ter sido atingido o efeito inibitório máximo. A atividade da butirilcolinesterase (BuChE) no líquido cefalorraquidiano foi transitoriamente inibida e não foi muito diferente do valor basal após 3,6 horas em voluntários jovens e saudáveis. Em pacientes com a doença de Alzheimer, a inibição da acetilcolinesterase no líquido cefalorraquidiano pela rivastigmina se mostrou dose- dependente até 6 mg administrados duas vezes ao dia, a maior dose testada. A inibição da atividade da BuChE no líquido cefalorraquidiano de pacientes com a doença de Alzheimer pela rivastigmina, foi similar àquela da AChE, com uma mudança, em relação ao valor basal de mais de 60% após a administração de 6 mg duas vezes ao dia. O efeito da rivastigmina na atividade da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano foi mantido após 12 meses de administração, o mais longo período estudado. Foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre o grau de inibição pela rivastigmina da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano e alterações em uma medida composta do desempenho cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer; entretanto, somente a inibição da BuChE no líquido cefalorraquidiano se correlacionou significativa e consistentemente com melhoras nos subtestes relacionados com a velocidade, atenção e memória.

Propriedade farmacocinética

Absorção

A rivastigmina é absorvida rápida e completamente. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação do fármaco com a enzima-alvo, o aumento da disponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que a esperada pelo aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é de cerca de 36%. A administração de cápsulas de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{máx}$) em 90 min, e diminui a $C_{máx}$ e aumenta a AUC em aproximadamente 30%.

Distribuição

A rivastigmina apresenta uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). A rivastigmina distribui- se igualmente entre o sangue e o plasma com coeficiente de partição sangue-plasma de 0,9 nas concentrações compreendidas entre 1 e 400 ng/mL. Ela atravessa facilmente a barreira hematoencefálica atingindo concentrações máximas em 1 a 4 horas e com uma taxa AUC fluido cerebrospinal-plasma de 40%. A rivastigmina tem um volume de distribuição após administração i.v. variando de 1,8 - 2,7 L/kg.

Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (meia-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), principalmente via hidrólise mediada pela colinesterase ao metabólito descarbamilado. In vitro, esse metabólito apresenta uma inibição mínima da acetilcolinesterase (< 10%). Com base em estudos in vitro, não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com fármacos metabolizados pelas seguintes isoenzimas do citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base na evidência de estudos com animais, as isoenzimas principais do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. Consistente com essas observações está no fato de que não foram observadas quaisquer interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 em seres humanos (vide "Interações medicamentosas").

Excreção

A rivastigmina inalterada não é encontrada na urina; a excreção renal dos metabólitos é a principal via de eliminação. Após a administração de 14C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (> 90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acúmulo de rivastigmina nem do metabólito descarbamilado em pacientes com doença de Alzheimer.

População especial

Pacientes idosos

Em um estudo para avaliar o efeito da idade sobre a farmacocinética de 1 e 2,5 mg de rivastigmina oral, as concentrações plasmáticas de rivastigmina tenderam a ser maiores em idosos (n = 24, idade 61 - 71 anos) em comparação com indivíduos mais novos (n = 24, idade entre 19 - 40 anos) após a dose de 1 mg. Essa diferença foi mais pronunciada com a dose mais elevada (2,5 mg) em que as concentrações plasmáticas de rivastigmina foram 30% maiores nos idosos saudáveis do que em indivíduos jovens saudáveis. Os níveis plasmáticos do metabólito descarbamilado fenólico não foram significativamente afetados pela idade. Estudos em pacientes com Alzheimer com idade entre 50 e 92 anos, no entanto, não demonstraram alterações na biodisponibilidade da rivastigmina em função da idade.

Insuficiência renal

Os níveis plasmáticos da rivastigmina foram relatados não diferentes significativamente entre os pacientes com insuficiência renal grave (n = 10, taxa de filtração glomerular (TFG) < 10 mL/min) e os indivíduos controles (n = 10, TFG ≥ 60 mL/min) que receberam uma dose única oral de 3 mg. O clearance (depuração) da rivastigmina foi de 4,8 L/min e 6,9 L/min em pacientes e indivíduos sadios, respectivamente. No entanto, em pacientes com insuficiência renal moderada (n = 8, GFR = 10 - 50 mL/min), as concentrações plasmáticas máximas da rivastigmina foram aumentadas em praticamente 2,5 vezes e os níveis plasmáticos totais (AUC) do metabólito descarbamilado fenólico foram aumentados em aproximadamente 50%. O clearance (depuração) da rivastigmina foi 1,7 L/min. A razão para esta discrepância entre os pacientes com insuficiência renal grave e moderada não está clara. Vide "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções".

Insuficiência hepática

Após a administração oral, a C_{max} da rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC mais do que duas vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada em comparação com indivíduos sadios. Após uma dose única de 3 mg ou múltiplas doses de 6 mg duas vezes ao dia, o clearance (depuração) médio oral da rivastigmina foi aproximadamente 60-65% mais baixo em pacientes com insuficiência hepática leve (n = 7, classificação Child-Pugh 5-6) e moderada (n = 3, Child-Pugh 7-9) (n = 10, comprovada por biópsia) do que em indivíduos sadios (n = 10). Estas alterações farmacocinéticas não tiveram efeito sobre a incidência ou severidade dos efeitos adversos (vide "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções").

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

Os valores de DL_{50} oral estimados em camundongos foram de 5,6 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas). Os valores de DL_{50} oral estimados em ratos foram de 8,1 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas).

Toxicidade de dose múltipla

Estudos em ratos, camundongos, cães, mini porcos e macacos (doses máximas de 3,8; 6,3; 2,5; 6,0 e 6,3 mg/kg/dia, respectivamente) mostraram evidência de estimulação colinérgica do sistema nervoso central e periférico. A tolerabilidade in vivo à rivastigmina se mostrou variável entre as espécies, sendo o cão a espécie mais sensível. Não foi observada toxicidade no órgão-alvo nem alterações de patologia clínica em nenhuma das espécies, embora efeitos gastrintestinais tenham sido proeminentes em cães.

Mutagenicidade

A rivastigmina não se apresentou mutagênica em testes in vitro de mutação genética e dano de DNA primário. Em testes de alterações cromossômicas in vitro, um pequeno aumento no número de células portadoras de aberrações cromossômicas ocorreu com concentrações muito elevadas. Entretanto, como não há evidência de atividade clastogênica nos testes in vivo de aberração cromossômica mais relevante, é mais provável que os resultados in vitro tenham configurado observações falso-positivas. Além disso, o metabólito principal NAP226-90 não induziu aberrações cromossômicas estruturais em um estudo in vitro, indicando que o composto não tem potencial genotóxico.

Carcinogenicidade

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em estudos por via oral e tópica em camundongos e em estudo por via oral em ratos com a dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e seu principal metabólito foi aproximadamente equivalente à exposição humana com maiores doses de cápsulas de rivastigmina.

Toxicidade reprodutiva

Estudos por via oral em ratas e coelhas prenhas com níveis de dose de até 2,3 mg/kg/dia não demonstraram indicações de potencial teratogênico relacionados à rivastigmina. Da mesma forma, não foi demonstrada evidência de efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade, função reprodutiva ou crescimento no útero ou pós-natal em ratos e desenvolvimento em ratos que receberam níveis de

dose de até 1,1 mg/kg/dia (vide "Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade").

Tolerância local
Uma potencial irritação leve da rivastigmina nos olhos/mucosa foi identificada em um estudo em coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O uso de hemitartarato de rivastigmina é contraindicado em pacientes com:

- conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou aos excipientes da fórmula (vide "Composição").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O tratamento deve sempre ser iniciado com a dose de 1,5 mg, duas vezes ao dia, e ser ajustado à dose de manutenção do paciente. Se o tratamento for interrompido por mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária a fim de se minimizar a possibilidade de reações adversas (por exemplo, vômitos graves) (vide "Posologia e modo de usar").
Distúrbios gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarreia podem ocorrer no início do tratamento e/ou no aumento da dose. Eles podem ser amenizados com a redução de dose. Em alguns casos, o uso de hemitartarato de rivastigmina foi descontinuado. Pacientes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação resultante de vômitos ou diarreia prolongada podem ser controlados com hidratação i.v. e redução da dose ou descontinuação, se reconhecidos e tratados prontamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves (vide "Reações adversas").
Pacientes com doença de Alzheimer podem perder peso durante o tratamento com inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina. O peso dos pacientes deve ser monitorado durante a terapia com hemitartarato de rivastigmina.
Pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg podem apresentar mais reações adversas e podem ser mais propícios a descontinuar o tratamento por causa dos eventos.
Assim como outros colinomiméticos, deve-se ter cuidado ao utilizar hemitartarato de rivastigmina em pacientes com doença do nódulo sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial e bloqueio atrioventricular) (vide "Reações adversas").
A estimulação colinérgica pode causar aumento da secreção ácido-gástrica e pode também exacerbar obstrução urinária e precipitar convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar pacientes predispostos a essas patologias.
Como com outros colinomiméticos, hemitartarato de rivastigmina deve ser utilizado com precaução em pacientes que já tiveram crises asmáticas ou alguma doença de obstrução pulmonar.
Como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode induzir ou exacerbar os sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que foram tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas, agravamento dos sintomas parkinsonianos, em particular tremor, foram observados (vide "Reações adversas").

Prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*
O prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma pode ocorrer em pacientes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase, incluindo rivastigmina. A rivastigmina pode causar

bradicardia que constitui um fator de risco na ocorrência de torsade de pointes, predominantemente em pacientes com fatores de risco. Aconselha-se cautela em pacientes com maior risco de desenvolver torsade de pointes; por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca descompensada, infarto do miocárdio recente, bradiarritmias, hipocalemia ou hipomagnesemia, história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT ou uso concomitante de medicamentos conhecidos por induzir o prolongamento do intervalo QT e/ou torsade de pointes, (incluindo, entre outros, quinidina, amiodarona, pimozida, halofantrina, cisaprida, citalopram, mizolastina, moxifloxacino e eritromicina). Pode também ser necessária monitorização clínica.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Reações cutâneas
Houve relatos isolados na pós-comercialização de pacientes com dermatite alérgica (disseminada) quando administrada rivastigmina. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (vide "Contraindicações"). Os pacientes e cuidadores devem ser instruídos.

Hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

Hemitartarato de rivastigmina 3,0 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto.

Hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Hemitartarato de rivastigmina 6,0 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

População especial
Pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significante podem apresentar mais reações adversas. A dosagem de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser monitorado de perto (vide "Posologia e modo de usar"). Os pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados, no entanto, hemitartarato de rivastigmina cápsulas pode ser utilizado nesta população de pacientes, desde que haja acompanhamento próximo.

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade
Mulheres com potencial para engravidar
Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina em mulheres em idade fértil.

Gravidez

Em animais prenhas, a rivastigmina e/ou seus metabólitos atravessaram a placenta. Não se sabe se isto ocorre em seres humanos. Em estudos com animais, a rivastigmina não se mostrou teratogênica. Entretanto, a segurança de hemitartarato de rivastigmina na gravidez humana não foi estabelecida e o mesmo deve ser utilizado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial for superior ao possível risco ao feto.

Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Em animais, a rivastigmina e/ou seus metabólitos foram excretados no leite materno. Não se sabe se hemitartarato de rivastigmina é excretado no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam hemitartarato de rivastigmina não devem amamentar.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade
Em ratos machos e fêmeas, não foram observadas reações adversas da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo na geração dos pais ou nos filhos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

Condução de veículos e utilização de máquinas
A demência da doença de Alzheimer e de Parkinson pode causar uma diminuição gradual da capacidade de dirigir veículos ou comprometer a capacidade de utilizar máquinas. A rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou no aumento da dose. Por isso, em pacientes com demência tratados com hemitartarato de rivastigmina, a habilidade de continuar a dirigir veículos ou operar máquinas complexas deve ser rotineiramente avaliada pelo médico.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A rivastigmina é metabolizada principalmente pela hidrólise por esterases. Um metabolismo mínimo ocorre através da maioria das isoenzimas do citocromo P450. Dessa forma, não são antecipadas interações farmacocinéticas com outros medicamentos metabolizados por essas enzimas.

Interações antecipadas, resultando em uso concomitante não recomendado

Metoclopramida

- Considerando a possibilidade de um efeito extrapiramidal aditivo não é recomendado o uso concomitante de metoclopramida e rivastigmina.

Medicamentos que agem no sistema colinérgico

- Tendo em vista seus efeitos farmacodinâmicos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outros medicamentos colinomiméticos devido ao possível efeito aditivo. A rivastigmina também pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (por exemplo, a oxibutinina, tolterodina).

Relaxantes musculares do tipo succinilcolina

- Como um inibidor de colinesterase, a rivastigmina pode potencializar os efeitos de relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a anestesia.

Interações antecipadas decorrentes do uso concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT - Vide item 5. Advertências e precauções.

Interações observadas a serem consideradas
Betabloqueadores

- Efeitos aditivos que levam à bradicardia (o que pode resultar em síncope) foram relatados com o uso combinado de vários betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. Espera-se que os betabloqueadores cardiosseletivos sejam associados ao maior risco, mas relatos também foram recebidos em pacientes com outros betabloqueadores.

Interação com nicotina

- A análise farmacocinética da população mostrou que o uso de nicotina aumenta o clearance (depuração) oral de rivastigmina em 23% em pacientes com demência de Alzheimer (n = 75 fumantes e 549 não fumantes), após doses orais de até 12 mg/dia de cápsulas de rivastigmina.

Interações com medicamentos geralmente usados concomitantemente

- Não foram observadas interações farmacocinéticas entre rivastigmina por via oral e digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina em estudos com voluntários sadios. O aumento no tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não foram observados efeitos desfavoráveis na condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos comumente, tais como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensivos de ação central, bloqueadores de canal de cálcio, medicamentos inotrópicos, antianginosos, anti-inflamatórios não esteroidais, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos, não foi associada às alterações na cinética de rivastigmina nem ao aumento do risco de efeitos desfavoráveis clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C).
O prazo de validade das cápsulas é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas:
Hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg: cápsulas de gelatina dura, de tamanho '2', com tampa e corpo amarelo opaco pálido, impressas radialmente com 'A' na tampa e '116' no corpo com tinta preta, preenchidas com pó branco a esbranquiçado de fluxo livre.

Hemitartarato de rivastigmina 3,0 mg: cápsulas de gelatina dura, de tamanho '2', com tampa e corpo laranja opaco, impressas radialmente com 'A' na tampa e '117' no corpo com tinta preta, preenchidas com pó branco a esbranquiçado de fluxo livre.

Hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg: cápsulas de gelatina dura, de tamanho '2', com tampa e corpo vermelho coral opaco, impressas radialmente com 'A' na tampa e '118' no corpo com tinta preta, preenchidas com pó branco a esbranquiçado de fluxo livre.

Hemitartarato de rivastigmina 6,0 mg: cápsulas de gelatina dura, de tamanho '2', com tampa vermelho coral opaco e corpo laranja opaco e, impressas radialmente com 'A' na tampa e '119' no corpo com tinta preta, preenchidas com pó branco a esbranquiçado de fluxo livre.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O hemitartarato de rivastigmina cápsulas deve ser administrado duas vezes ao dia, com as refeições da manhã e da noite.

Dose inicial
1,5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que são reconhecidamente sensíveis aos efeitos de medicamentos colinérgicos devem iniciar o tratamento com dose de 1 mg, duas vezes ao dia.

Ajuste de dose
A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se essa dose for bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, a mesma pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes ao dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e então para 6 mg, duas vezes ao dia também devem estar baseados em boa tolerabilidade à dose atual e podem ser considerados após um mínimo de 2 semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observados efeitos adversos (por ex.: náusea, vômito, dor abdominal ou perda do apetite) ou diminuição de peso durante o tratamento, estes deverão ser resolvidos com a omissão de uma ou mais doses. Se os efeitos adversos persistirem, a dose diária deve ser reduzida à dose anterior que apresentou boa tolerabilidade.

Dose de manutenção
1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia; para atingir o benefício terapêutico máximo, os pacientes devem ser mantidos na dose bem tolerada mais elevada.

Dose máxima diária recomendada
6 mg duas vezes ao dia.

Reinício da terapia
A incidência e a gravidade de reações adversas geralmente aumentam com doses maiores.
Se o tratamento for interrompido por um período de mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária e ajustado conforme descrito anteriormente.

População especial

Pacientes pediátricos
Crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos): O uso de hemitartarato de rivastigmina em crianças não foi estudado e, portanto, não é recomendado.

Insuficiência renal ou hepática
Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. No entanto, devido ao aumento da exposição em insuficiência renal moderada e insuficiência hepática leve a moderada, a dose de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser acompanhada de perto, pois os pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significativas podem apresentar mais reações adversas dose-dependente.

As cápsulas não devem ser partidas, abertas ou mastigadas.

Esta bula é atualizada com frequência. Entretanto, a bula disponível através do QR Code corresponde à versão mais atual.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas relatadas mais comumente são gastrintestinais, incluindo náuseas (38%) e vômitos (23%), especialmente durante a titulação. Os pacientes dos estudos clínicos foram mais suscetíveis às reações adversas gastrintestinais e perda de peso.
As reações adversas nas Tabelas 2 e 3 estão classificadas segundo a frequência, da mais para a menos frequente, utilizando o seguinte critério: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 2 - Reações adversas em pacientes com demência de Alzheimer tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas

Infecções e infestações	
Muito rara:	infecção urinária.
Distúrbios psiquiátricos	
Comum:	agitação, confusão, pesadelos e ansiedade.
Incomum:	insônia e depressão.
Muito rara:	alucinações.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	tontura.
Comum:	dor de cabeça, sonolência e tremor.
Incomum:	síncope.
Rara:	convulsões.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	angina pectoris e infarto do miocárdio.
Muito rara:	arritmia cardíaca (por ex.: bradicardia, bloqueio atrioventricular, fibrilação atrial e taquicardia).
Distúrbios vasculares	
Muito rara:	hipertensão.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	náusea, vômito, diarreia e perda do apetite.
Comum:	dor abdominal e dispepsia.
Rara:	úlceras gástrica e duodenal.
Muito rara:	hemorragia gastrintestinal, pancreatite e vômito grave associado à ruptura esofágica.
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum:	alterações nos testes de função hepática.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum:	hiperidrose.
Rara:	erupção cutânea e prurido.
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Comum:	fadiga, astenia e indisposição.
Incomum:	queda.
Laboratorial	
Comum:	perda de peso.

Tabela 3 - Reações adversas relatadas durante estudo clínico de 24 semanas em pacientes com demência associada com a doença de Parkinson tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas.

Reações Adversas		**Estudo B 2315**	**Estudo B 2311**	
		hemitartarato de rivastigmina cápsulas n (%)	hemitartarato de rivastigmina cápsulas n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudados		294 (100)	362 (100)	179 (100)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Comum:	Diminuição do apetite	14 (4,8)	28 (7,7)	8 (4,5)
Comum:	Desidratação	2 (0,7)	8 (2,2)	2 (1,1)
Distúrbios Psiquiátricos				
Comum:	Ansiedade	13 (4,4)	11 (3,0)	1 (0,6)
Comum:	Insônia	7 (2,4)	10 (2,8)	4 (2,2)
Comum:	Agitação	1 (0,3)	10 (2,8)	3 (1,7)
Distúrbios no Sistema Nervoso				
Muito comum:	Tremor	67 (22,8)	37 (10,2)	7 (3,9)
Comum:	Tontura	24 (8,2)	20 (5,5)	2 (1,1)
Comum:	Sonolência	18 (6,1)	13 (3,6)	5 (2,8)

Comum:	Cefaleia	12 (4,1)	15 (4,1)	5 (2,8)
Comum:	Doença de Parkinson (agravamento)	*	12 (3,3)	2 (1,1)
Comum:	Bradicinesia	9 (3,1)	9 (2,5)	3 (1,7)
Comum:	Discinesia	10 (3,4)	5 (1,4)	1 (0,6)
Comum:	Rigidez da roda dentada	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)
Comum:	Hipocinesia	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Incomum:	Distonia	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,6)
Distúrbios cardíacos				
Comum:	Bradicardia	2 (0,7)	5 (1,4)	1 (0,6)
Incomum:	Fibrilação atrial	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
Incomum:	Bloqueio atrioventricular	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
Distúrbios gastrintestinais				
Muito comum:	Náusea	113 (38,4)	105 (29,0)	20 (11,2)
Muito comum:	Vômito	38 (12,9)	60 (16,6)	3 (1,7)
Comum:	Diarreia	24 (8,2)	26 (7,2)	8 (4,5)
Comum:	Dor abdominal e dispepsia	12 (4,1)	15 (4,1)	1 (0,6)
Comum:	Hipersecreção salivar	6 (2,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos				
Comum:	Aumento da sudorese	6 (2,0)	8 (2,2)	1 (0,6)
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Muito comum:	Queda	29 (9,9)	21 (5,8)	11 (6,1)
Comum:	Fadiga Astenia	16 (5,4) 11 (3,7)	14 (3,9) 6 (1,7)	5 (2,8) 2 (1,1)
Comum:	Anormalidade no modo de andar	0 (0,0)	6 (1,7)	0 (0,0)

* O agravamento da doença de Parkinson no estudo 2315 foi avaliado pelos relatos de reações adversas pré-identificadas (tremor, bradicinesia, rigidez da roda dentada e queda) e cada um deles foi listado com as frequências correspondentes.

Reações adversas adicionais observadas durante estudo aberto prospectivo de 76 semanas, em pacientes com demência associada à doença de Parkinson e tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas: hipertensão, hipotensão (comum).

Reações adversas adicionais obtidas de relatos espontâneos pós-comercialização (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram identificadas com hemitartarato de rivastigmina cápsulas baseadas em relatos espontâneos na pós-comercialização. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer a relação causal relacionada à exposição do medicamento.

Frequência desconhecida: desidratação, agressividade e agitação, sintomas extrapiramidais em pacientes com demência de Alzheimer, doença do nódulo sinusal, hepatite e síndrome de Stevens-Johnson dermatite alérgica (disseminada), síndrome de Pisa (pleurototonus).

Informações de estudos clínicos em pacientes com demência associada à doença de Parkinson

A Tabela 4 relaciona o número e a porcentagem de pacientes do estudo clínico de 24 semanas de duração conduzido com hemitartarato de rivastigmina em pacientes com demência associada à doença de Parkinson com reações pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson.

Tabela 4 – Reações adversas pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson em pacientes com demência associada à doença de Parkinson (Estudo B2311)

	hemitartarato de rivastigmina n (%)	**Placebo n (%)**
Total de pacientes estudados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes com reações adversas pré-definidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1(0,3)	0
Distúrbio do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Anormalidade no modo de andar	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez musculoesquelética	3 (0,8)	0
Rigidez ou torpor	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a maioria dos casos de superdose acidental não foi associada a nenhum sinal ou sintoma clínico e quase todos os pacientes envolvidos continuaram o tratamento com hemitartarato de rivastigmina.

Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, tremor, dor de cabeça, sonolência, bradicardia, estado de confusão, hiperidrose, hipertensão, alucinações e mal-estar.

A superdose com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea severa, vômito, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória e convulsões.

A fraqueza muscular é uma possibilidade e pode resultar em morte se os músculos respiratórios estiverem envolvidos. Devido ao conhecido efeito vagotônico dos inibidores de colinesterase sobre o coração, bradicardia e/ou síncope podem também ocorrer.

Desfecho fatal foi raramente relatado com superdose de rivastigmina e a relação com a rivastigmina não ficou clara. Os sintomas de superdose e os resultados variam de paciente para paciente, e a gravidade do resultado não é previsivelmente relacionada com a quantidade da superdose.

Tratamento: uma vez que a rivastigmina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 1 hora e a duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, é recomendado que, em casos de superdose assintomática, nenhuma dose de hemitartarato de rivastigmina deva ser administrada pelas próximas 24 horas. Nos casos de superdose acompanhada por vômito e náusea grave, o uso de antieméticos deve ser considerado. Tratamento sintomático para outros eventos adversos deve ser realizado, se necessário.
Na superdose grave, a atropina pode ser utilizada. Recomenda-se uma dose inicial i.v. de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. Não é recomendado o uso da escopolamina como antídoto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2352.0259

Produzido por:
Alembic Pharmaceuticals Limited
Village Panelav, P.O. Tajpura, Near Baska, Taluka- Halol,
Dist Panchmahal, Gujarat 389 350, Índia

Registrado e Importado por:
Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Rodovia GO 080, S/N, quadra CH, lote 1/2, Chácara Retiro, Fazenda Planície - Goiânia - GO
CEP 76.686-100
CNPJ: 73.663.650/0001-90
SAC: 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



RIVA_VPS_07
10/2026

hemitartarato de rivastigmina

Ranbaxy Farmacêutica Ltda

Cápsula dura

1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg & 6 mg

(versão governamental)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

hemitartarato de rivastigmina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

APRESENTAÇÕES

Rivastigmina 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg e 6,0 mg – embalagem contendo 28 e 30 cápsulas duras.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....2,4 mg
(equivalente a 1,5 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 3 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....4,8 mg
(equivalente a 3 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....7,2 mg
(equivalente a 4,5 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

Cada cápsula dura de hemitartarato de rivastigmina 6 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina.....9,6 mg
(equivalente a 6 mg de rivastigmina)
excipientes.....q.s.p. 1 cápsula dura

Excipientes: Celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer.
Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos na demência de Alzheimer

A eficácia de hemitartarato de rivastigmina no tratamento da doença de Alzheimer foi demonstrada por estudos placebo-controlados. Os pacientes envolvidos tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 24. Os resultados de dois estudos pivotais multicêntricos de 26 semanas de duração comparando a administração de 1 - 4 mg/dia e 6 - 12 mg/dia com placebo, assim como a análise conjunta dos estudos de Fase III, estabeleceram que hemitartarato de rivastigmina produz uma melhora significativa nos principais domínios cognitivos de desempenho global e de atividades diárias e na gravidade da doença. Tanto a faixa de dosagem baixa quanto a alta apresentaram benefícios para a cognição, desempenho global e gravidade da doença; além disso, a faixa de dose mais alta produziu uma melhora nas atividades diárias [1,2,3].

As seguintes variáveis prognósticas foram utilizadas nesses estudos:
Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog): um sistema de testes baseados no desempenho que mede áreas cognitivas relevantes em pacientes com doença de Alzheimer, tais como atenção, aprendizado, memória e linguagem.

Impressão de Mudança Baseada na Entrevista Clínica (CIBIC-Plus): avaliação clínica da alteração global do paciente nos domínios cognitivos, de comportamento e desempenho, incorporando opiniões separadas do paciente e do cuidador.
Escala de Deterioração Progressiva (PDS): avaliação realizada pelo cuidador da habilidade do paciente em realizar atividades diárias, tais como asseio pessoal, alimentação, ajuda nos afazeres domésticos e fazer compras.

Os resultados dos estudos indicam que o início da eficácia ocorre geralmente na 12ª semana e é mantida até o final de 6 meses de tratamento [1,2,3]. Pacientes tratados com 6 - 12 mg apresentaram melhora da cognição, nas atividades diárias e no desempenho global, enquanto os pacientes que utilizaram placebo apresentaram uma deterioração dessas variáveis. Os efeitos de hemitartarato de rivastigmina nessas variáveis (por exemplo, diferença de 5 pontos de ADAS-Cog em relação ao placebo na 26ª semana) indicam um atraso na velocidade de deterioração de pelo menos 6 meses [1,2,3].

Análises realizadas para detectar os subtestes e sintomas na ADAS-Cog e CIBIC-Plus, respectivamente, que melhoraram em pacientes tratados com hemitartarato de rivastigmina, indicam que todos os subtestes da ADAS-Cog (praxia ideatória, orientação, compreensão de instruções, teste de memorização de palavras, habilidade linguística e reconhecimento de palavras) melhoraram significativamente e todos os itens da avaliação CIBIC-Plus, com exceção da ansiedade, apresentaram melhora significativa na 26ª semana com doses de hemitartarato de rivastigmina de 6 - 12 mg. Os itens que apresentaram melhora de no mínimo 15%, mais evidentes nos pacientes que completaram o tratamento com hemitartarato de rivastigmina em comparação aos pacientes com placebo, foram: memorização de palavras, desempenho, agitação, lacrimação ou choro, delírios, alucinações, atividades despropositadas e inapropriadas e ameaças físicas e/ou violência [1,2,3].
Resultados similares foram observados com hemitartarato de rivastigmina cápsula de 6 mg duas vezes ao dia em um estudo controlado em pacientes chineses com demência de Alzheimer leve a moderadamente grave [4].

Estudos clínicos na demência associada à doença de Parkinson
A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada em um estudo núcleo placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico de 24 semanas na fase de extensão aberta. Os pacientes envolvidos neste estudo tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 24. A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes, as quais foram avaliadas em intervalos regulares durante o período de tratamento de 6 meses, conforme relatado na Tabela 1: a ADAS-cog, uma medida de cognição e a medida global ADCS-CGIC (Impressão de Mudança Clínica Global – Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer) [5,6,7].

Tabela 1 - Demência associada à doença de Parkinson

	ADAS-Cog		ADCS-CGIC	
	hemitartarato de rivastigmina	**Placebo**	**hemitartarato de rivastigmina**	**Placebo**
População ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Média da linha de base ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Alteração na média por 24 semanas ± DP	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor p	< 0,001[1]		0,007[2]	
População ITT + LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Média da linha de base ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Alteração na média por 24 semanas ± DP	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor p	< 0,001[1]		< 0,001[2]	

[1] ANCOVA, com o tratamento e o país como fatores e a base ADAS-cog como uma covariante.
[2] Os dados da média mostram por conveniência, análises categóricas feitas utilizando o teste van Elteren. ITT: intenção de tratamento; RDO: drop outs retrieved; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Referências Bibliográficas

1. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of the efficacy and safety of SDZ ENA 713,1-4mg per day and SDZ ENA 713 6-12mg per day in Patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease. Study No. B 352. 13 February 1997. [Doc 603-346]. Volume I.

2. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison of the efficacy and safety of 1-4mg/day SDZ ENA 713 and 6-12mg/day SDZ ENA 713 in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease. Study No. B 303. 28 February 1997. [Doc 603-356]. Volume II.

3. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison of the efficacy and safety of SDZ ENA 713, 3mg, 6mg and 9 mg/day in patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease. Study No. B 351. 18 October 1996. [Doc 603-332]. Volume II.

4. Exelon (rivastigmine). 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information.

5. Addition of new clinical data from Study D2344 (China), Study D1301 (Japan) and Study DUS44 extension – sections Clinical and ADR. Novartis. 6-May-2014.

6. Tekin S, Hsu C, Etropolski M, Clinical Study Report ENA713B2311, A 24-week Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of 3-12 mg/day of Exelon® (Rivastigmine) Capsules in Patients with Parkinson's Disease Dementia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Nov 04.

7. Tekin S, Etropolski M, Lane R, et al, Clinical Overview of Exelon® in dementia associated with Parkinson's disease. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 07 Jan 05.

8. Emre M, Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease, N Engl J Med. 09 Dec 04.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação/propriedade farmacodinâmica
Classe farmacoterapêutica: inibidor seletivo da colinesterase cerebral.
Código ATC: N06DA03.

As alterações patológicas na demência, como na doença de Alzheimer, envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias são conhecidas por estarem envolvidas na atenção, no aprendizado e na memória e em outros processos cognitivos. Acredita-se que a rivastigmina, um inibidor seletivo da acetil e butirilcolinesterase cerebral do tipo carbamato, facilita a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos funcionalmente intactos. Dados de estudos com animais indicam que a rivastigmina aumenta seletivamente a

disponibilidade de acetilcolina no córtex e no hipocampo. Dessa forma, hemitartarato de rivastigmina pode apresentar um benefício nos déficits cognitivos mediados pelo sistema colinérgico, associados à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson. Além disso, existem evidências de que a inibição da colinesterase poderia diminuir a formação de fragmentos da proteína amiloidogênica precursora de beta- amiloide (APP) e, dessa forma, das placas amiloides, que são uma das principais características patológicas da doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com suas enzimas-alvos pela formação de uma ligação covalente complexa que inativa temporariamente as enzimas. Em homens jovens e saudáveis, uma dose oral de 3,0 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano em aproximadamente 40% dentro das primeiras 1,5 horas após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após ter sido atingido o efeito inibitório máximo. A atividade da butirilcolinesterase (BuChE) no líquido cefalorraquidiano foi transitoriamente inibida e não foi muito diferente do valor basal após 3,6 horas em voluntários jovens e saudáveis. Em pacientes com a doença de Alzheimer, a inibição da acetilcolinesterase no líquido cefalorraquidiano pela rivastigmina se mostrou dose- dependente até 6 mg administrados duas vezes ao dia, a maior dose testada. A inibição da atividade da BuChE no líquido cefalorraquidiano de pacientes com a doença de Alzheimer pela rivastigmina, foi similar àquela da AChE, com uma mudança, em relação ao valor basal de mais de 60% após a administração de 6 mg duas vezes ao dia. O efeito da rivastigmina na atividade da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano foi mantido após 12 meses de administração, o mais longo período estudado. Foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre o grau de inibição pela rivastigmina da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano e alterações em uma medida composta do desempenho cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer; entretanto, somente a inibição da BuChE no líquido cefalorraquidiano se correlacionou significativa e consistentemente com melhoras nos subtestes relacionados com a velocidade, atenção e memória.

Propriedade farmacocinética

Absorção

A rivastigmina é absorvida rápida e completamente. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação do fármaco com a enzima-alvo, o aumento da disponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que a esperada pelo aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é de cerca de 36%. A administração de cápsulas de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{máx}$) em 90 min, e diminui a $C_{máx}$ e aumenta a AUC em aproximadamente 30%.

Distribuição

A rivastigmina apresenta uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). A rivastigmina distribui- se igualmente entre o sangue e o plasma com coeficiente de partição sangue-plasma de 0,9 nas concentrações compreendidas entre 1 e 400 ng/mL. Ela atravessa facilmente a barreira hematoencefálica atingindo concentrações máximas em 1 a 4 horas e com uma taxa AUC fluido cerebrospinal-plasma de 40%. A rivastigmina tem um volume de distribuição após administração i.v. variando de 1,8 - 2,7 L/kg.

Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (meia-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), principalmente via hidrólise mediada pela colinesterase ao metabólito descarbamilado. In vitro, esse metabólito apresenta uma inibição mínima da acetilcolinesterase (< 10%). Com base em estudos in vitro, não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com fármacos metabolizados pelas seguintes isoenzimas do citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base na evidência de estudos com animais, as isoenzimas principais do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. Consistente com essas observações está no fato de que não foram observadas quaisquer interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 em seres humanos (vide "Interações medicamentosas").

Excreção

A rivastigmina inalterada não é encontrada na urina; a excreção renal dos metabólitos é a principal via de eliminação. Após a administração de 14C-rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (> 90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acúmulo de rivastigmina nem do metabólito descarbamilado em pacientes com doença de Alzheimer.

População especial

Pacientes idosos

Em um estudo para avaliar o efeito da idade sobre a farmacocinética de 1 e 2,5 mg de rivastigmina oral, as concentrações plasmáticas de rivastigmina tenderam a ser maiores em idosos (n = 24, idade 61 - 71 anos) em comparação com indivíduos mais novos (n = 24, idade entre 19 - 40 anos) após a dose de 1 mg. Essa diferença foi mais pronunciada com a dose mais elevada (2,5 mg) em que as concentrações plasmáticas de rivastigmina foram 30% maiores nos idosos saudáveis do que em indivíduos jovens saudáveis. Os níveis plasmáticos do metabólito descarbamilado fenólico não foram significativamente afetados pela idade. Estudos em pacientes com Alzheimer com idade entre 50 e 92 anos, no entanto, não demonstraram alterações na biodisponibilidade da rivastigmina em função da idade.

Insuficiência renal

Os níveis plasmáticos da rivastigmina foram relatados não diferentes significativamente entre os pacientes com insuficiência renal grave (n = 10, taxa de filtração glomerular (TFG) < 10 mL/min) e os indivíduos controles (n = 10, TFG ≥ 60 mL/min) que receberam uma dose única oral de 3 mg. O clearance (depuração) da rivastigmina foi de 4,8 L/min e 6,9 L/min em pacientes e indivíduos sadios, respectivamente. No entanto, em pacientes com insuficiência renal moderada (n = 8, GFR = 10 - 50 mL/min), as concentrações plasmáticas máximas da rivastigmina foram aumentadas em praticamente 2,5 vezes e os níveis plasmáticos totais (AUC) do metabólito descarbamilado fenólico foram aumentados em aproximadamente 50%. O clearance (depuração) da rivastigmina foi 1,7 L/min. A razão para esta discrepância entre os pacientes com insuficiência renal grave e moderada não está clara. Vide "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções".

Insuficiência hepática

Após a administração oral, a C_{max} da rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC mais do que duas vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada em comparação com indivíduos sadios. Após uma dose única de 3 mg ou múltiplas doses de 6 mg duas vezes ao dia, o clearance (depuração) médio oral da rivastigmina foi aproximadamente 60-65% mais baixo em pacientes com insuficiência hepática leve (n = 7, classificação Child-Pugh 5-6) e moderada (n = 3, Child-Pugh 7-9) (n = 10, comprovada por biópsia) do que em indivíduos sadios (n = 10). Estas alterações farmacocinéticas não tiveram efeito sobre a incidência ou severidade dos efeitos adversos (vide "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções").

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

Os valores de DL_{50} oral estimados em camundongos foram de 5,6 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas). Os valores de DL_{50} oral estimados em ratos foram de 8,1 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas).

Toxicidade de dose múltipla

Estudos em ratos, camundongos, cães, mini porcos e macacos (doses máximas de 3,8; 6,3; 2,5; 6,0 e 6,3 mg/kg/dia, respectivamente) mostraram evidência de estimulação colinérgica do sistema nervoso central e periférico. A tolerabilidade in vivo à rivastigmina se mostrou variável entre as espécies, sendo o cão a espécie mais sensível. Não foi observada toxicidade no órgão-alvo nem alterações de patologia clínica em nenhuma das espécies, embora efeitos gastrintestinais tenham sido proeminentes em cães.

Mutagenicidade

A rivastigmina não se apresentou mutagênica em testes in vitro de mutação genética e dano de DNA primário. Em testes de alterações cromossômicas in vitro, um pequeno aumento no número de células portadoras de aberrações cromossômicas ocorreu com concentrações muito elevadas. Entretanto, como não há evidência de atividade clastogênica nos testes in vivo de aberração cromossômica mais relevante, é mais provável que os resultados in vitro tenham configurado observações falso-positivas. Além disso, o metabólito principal NAP226-90 não induziu aberrações cromossômicas estruturais em um estudo in vitro, indicando que o composto não tem potencial genotóxico.

Carcinogenicidade

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em estudos por via oral e tópica em camundongos e em estudo por via oral em ratos com a dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e seu principal metabólito foi aproximadamente equivalente à exposição humana com maiores doses de cápsulas de rivastigmina.

Toxicidade reprodutiva

Estudos por via oral em ratas e coelhas prenhas com níveis de dose de até 2,3 mg/kg/dia não demonstraram indicações de potencial teratogênico relacionados à rivastigmina. Da mesma forma, não foi demonstrada evidência de efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade, função reprodutiva ou crescimento no útero ou pós-natal em ratos e desenvolvimento em ratos que receberam níveis de

dose de até 1,1 mg/kg/dia (vide "Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade").

Tolerância local
Uma potencial irritação leve da rivastigmina nos olhos/mucosa foi identificada em um estudo em coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O uso de hemitartarato de rivastigmina é contraindicado em pacientes com:

- conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou aos excipientes da fórmula (vide "Composição").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O tratamento deve sempre ser iniciado com a dose de 1,5 mg, duas vezes ao dia, e ser ajustado à dose de manutenção do paciente. Se o tratamento for interrompido por mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária a fim de se minimizar a possibilidade de reações adversas (por exemplo, vômitos graves) (vide "Posologia e modo de usar").
Distúrbios gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarreia podem ocorrer no início do tratamento e/ou no aumento da dose. Eles podem ser amenizados com a redução de dose. Em alguns casos, o uso de hemitartarato de rivastigmina foi descontinuado. Pacientes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação resultante de vômitos ou diarreia prolongada podem ser controlados com hidratação i.v. e redução da dose ou descontinuação, se reconhecidos e tratados prontamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves (vide "Reações adversas").
Pacientes com doença de Alzheimer podem perder peso durante o tratamento com inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina. O peso dos pacientes deve ser monitorado durante a terapia com hemitartarato de rivastigmina.
Pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg podem apresentar mais reações adversas e podem ser mais propícios a descontinuar o tratamento por causa dos eventos.
Assim como outros colinomiméticos, deve-se ter cuidado ao utilizar hemitartarato de rivastigmina em pacientes com doença do nódulo sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial e bloqueio atrioventricular) (vide "Reações adversas").
A estimulação colinérgica pode causar aumento da secreção ácido-gástrica e pode também exacerbar obstrução urinária e precipitar convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar pacientes predispostos a essas patologias.
Como com outros colinomiméticos, hemitartarato de rivastigmina deve ser utilizado com precaução em pacientes que já tiveram crises asmáticas ou alguma doença de obstrução pulmonar.
Como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode induzir ou exacerbar os sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que foram tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas, agravamento dos sintomas parkinsonianos, em particular tremor, foram observados (vide "Reações adversas").

Prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*
O prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma pode ocorrer em pacientes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase, incluindo rivastigmina. A rivastigmina pode causar

bradicardia que constitui um fator de risco na ocorrência de torsade de pointes, predominantemente em pacientes com fatores de risco. Aconselha-se cautela em pacientes com maior risco de desenvolver torsade de pointes; por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca descompensada, infarto do miocárdio recente, bradiarritmias, hipocalemia ou hipomagnesemia, história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT ou uso concomitante de medicamentos conhecidos por induzir o prolongamento do intervalo QT e/ou torsade de pointes, (incluindo, entre outros, quinidina, amiodarona, pimozida, halofantrina, cisaprida, citalopram, mizolastina, moxifloxacino e eritromicina). Pode também ser necessária monitorização clínica.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Reações cutâneas
Houve relatos isolados na pós-comercialização de pacientes com dermatite alérgica (disseminada) quando administrada rivastigmina. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (vide "Contraindicações"). Os pacientes e cuidadores devem ser instruídos.

Hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

Hemitartarato de rivastigmina 3,0 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto.

Hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Hemitartarato de rivastigmina 6,0 mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

População especial
Pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significante podem apresentar mais reações adversas. A dosagem de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser monitorado de perto (vide "Posologia e modo de usar"). Os pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados, no entanto, hemitartarato de rivastigmina cápsulas pode ser utilizado nesta população de pacientes, desde que haja acompanhamento próximo.

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade
Mulheres com potencial para engravidar
Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina em mulheres em idade fértil.

Gravidez

Em animais prenhas, a rivastigmina e/ou seus metabólitos atravessaram a placenta. Não se sabe se isto ocorre em seres humanos. Em estudos com animais, a rivastigmina não se mostrou teratogênica. Entretanto, a segurança de hemitartarato de rivastigmina na gravidez humana não foi estabelecida e o mesmo deve ser utilizado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial for superior ao possível risco ao feto.

Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Em animais, a rivastigmina e/ou seus metabólitos foram excretados no leite materno. Não se sabe se hemitartarato de rivastigmina é excretado no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam hemitartarato de rivastigmina não devem amamentar.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade
Em ratos machos e fêmeas, não foram observadas reações adversas da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo na geração dos pais ou nos filhos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

Condução de veículos e utilização de máquinas
A demência da doença de Alzheimer e de Parkinson pode causar uma diminuição gradual da capacidade de dirigir veículos ou comprometer a capacidade de utilizar máquinas. A rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou no aumento da dose. Por isso, em pacientes com demência tratados com hemitartarato de rivastigmina, a habilidade de continuar a dirigir veículos ou operar máquinas complexas deve ser rotineiramente avaliada pelo médico.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A rivastigmina é metabolizada principalmente pela hidrólise por esterases. Um metabolismo mínimo ocorre através da maioria das isoenzimas do citocromo P450. Dessa forma, não são antecipadas interações farmacocinéticas com outros medicamentos metabolizados por essas enzimas.

Interações antecipadas, resultando em uso concomitante não recomendado

Metoclopramida

- Considerando a possibilidade de um efeito extrapiramidal aditivo não é recomendado o uso concomitante de metoclopramida e rivastigmina.

Medicamentos que agem no sistema colinérgico

- Tendo em vista seus efeitos farmacodinâmicos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outros medicamentos colinomiméticos devido ao possível efeito aditivo. A rivastigmina também pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (por exemplo, a oxibutinina, tolterodina).

Relaxantes musculares do tipo succinilcolina

- Como um inibidor de colinesterase, a rivastigmina pode potencializar os efeitos de relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a anestesia.

Interações antecipadas decorrentes do uso concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT - Vide item 5. Advertências e precauções.

Interações observadas a serem consideradas
Betabloqueadores

- Efeitos aditivos que levam à bradicardia (o que pode resultar em síncope) foram relatados com o uso combinado de vários betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. Espera-se que os betabloqueadores cardiosseletivos sejam associados ao maior risco, mas relatos também foram recebidos em pacientes com outros betabloqueadores.

Interação com nicotina

- A análise farmacocinética da população mostrou que o uso de nicotina aumenta o clearance (depuração) oral de rivastigmina em 23% em pacientes com demência de Alzheimer (n = 75 fumantes e 549 não fumantes), após doses orais de até 12 mg/dia de cápsulas de rivastigmina.

Interações com medicamentos geralmente usados concomitantemente

- Não foram observadas interações farmacocinéticas entre rivastigmina por via oral e digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina em estudos com voluntários sadios. O aumento no tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não foram observados efeitos desfavoráveis na condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos comumente, tais como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensivos de ação central, bloqueadores de canal de cálcio, medicamentos inotrópicos, antianginosos, anti-inflamatórios não esteroidais, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos, não foi associada às alterações na cinética de rivastigmina nem ao aumento do risco de efeitos desfavoráveis clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C).
O prazo de validade das cápsulas é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas:
Hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg: cápsula de gelatina dura amarelo opaco pálido/amarelo pálido opaco, tamanho 2, "A" impresso radialmente na tampa e "116" no corpo com tinta preta, preenchida com pó branco a quase branco fluido.

Hemitartarato de rivastigmina 3,0 mg: cápsula de gelatina dura laranja opaco/ laranja opaco, tamanho 2, "A" impresso radialmente na tampa e "117" no corpo com tinta preta, preenchida com pó branco a quase branco fluido.

Hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg: cápsula de gelatina dura vermelho coral opaco/ vermelho coral opaco, tamanho 2, "A" impresso radialmente na tampa e "118" no corpo com tinta preta, preenchida com pó branco a quase branco fluido.

Hemitartarato de rivastigmina 6,0 mg: cápsula de gelatina dura laranja opaco/ vermelho coral opaco, tamanho 2, "A" impresso radialmente na tampa e "119" no corpo com tinta preta, preenchidas com pó branco a quase branco fluido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O hemitartarato de rivastigmina cápsulas deve ser administrado duas vezes ao dia, com as refeições da manhã e da noite.

Dose inicial
1,5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que são reconhecidamente sensíveis aos efeitos de medicamentos colinérgicos devem iniciar o tratamento com dose de 1 mg, duas vezes ao dia.

Ajuste de dose
A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se essa dose for bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, a mesma pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes ao dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e então para 6 mg, duas vezes ao dia também devem estar baseados em boa tolerabilidade à dose atual e podem ser considerados após um mínimo de 2 semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observados efeitos adversos (por ex.: náusea, vômito, dor abdominal ou perda do apetite) ou diminuição de peso durante o tratamento, estes deverão ser resolvidos com a omissão de uma ou mais doses. Se os efeitos adversos persistirem, a dose diária deve ser reduzida à dose anterior que apresentou boa tolerabilidade.

Dose de manutenção
1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia; para atingir o benefício terapêutico máximo, os pacientes devem ser mantidos na dose bem tolerada mais elevada.

Dose máxima diária recomendada
6 mg duas vezes ao dia.

Reinício da terapia
A incidência e a gravidade de reações adversas geralmente aumentam com doses maiores.
Se o tratamento for interrompido por um período de mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária e ajustado conforme descrito anteriormente.

População especial

Pacientes pediátricos
Crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos): O uso de hemitartarato de rivastigmina em crianças não foi estudado e, portanto, não é recomendado.

Insuficiência renal ou hepática
Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. No entanto, devido ao aumento da exposição em insuficiência renal moderada e insuficiência hepática leve a moderada, a dose de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser acompanhada de perto, pois os pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significativas podem apresentar mais reações adversas dose-dependente.

As cápsulas não devem ser partidas, abertas ou mastigadas.

Esta bula é atualizada com frequência. Entretanto, a bula disponível através do QR Code corresponde à versão mais atual.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas relatadas mais comumente são gastrintestinais, incluindo náuseas (38%) e vômitos (23%), especialmente durante a titulação. Os pacientes dos estudos clínicos foram mais suscetíveis às reações adversas gastrintestinais e perda de peso.
As reações adversas nas Tabelas 2 e 3 estão classificadas segundo a frequência, da mais para a menos frequente, utilizando o seguinte critério: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 2 - Reações adversas em pacientes com demência de Alzheimer tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas

Infecções e infestações	
Muito rara:	infecção urinária.
Distúrbios psiquiátricos	
Comum:	agitação, confusão, pesadelos e ansiedade.
Incomum:	insônia e depressão.
Muito rara:	alucinações.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	tontura.
Comum:	dor de cabeça, sonolência e tremor.
Incomum:	síncope.
Rara:	convulsões.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	angina pectoris e infarto do miocárdio.
Muito rara:	arritmia cardíaca (por ex.: bradicardia, bloqueio atrioventricular, fibrilação atrial e taquicardia).
Distúrbios vasculares	
Muito rara:	hipertensão.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	náusea, vômito, diarreia e perda do apetite.
Comum:	dor abdominal e dispepsia.
Rara:	úlceras gástrica e duodenal.
Muito rara:	hemorragia gastrintestinal, pancreatite e vômito grave associado à ruptura esofágica.
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum:	alterações nos testes de função hepática.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum:	hiperidrose.
Rara:	erupção cutânea e prurido.
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Comum:	fadiga, astenia e indisposição.
Incomum:	queda.
Laboratorial	
Comum:	perda de peso.

Tabela 3 - Reações adversas relatadas durante estudo clínico de 24 semanas em pacientes com demência associada com a doença de Parkinson tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas.

Reações Adversas		**Estudo B 2315**	**Estudo B 2311**	
		hemitartarato de rivastigmina cápsulas n (%)	hemitartarato de rivastigmina cápsulas n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudados		294 (100)	362 (100)	179 (100)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Comum:	Diminuição do apetite	14 (4,8)	28 (7,7)	8 (4,5)
Comum:	Desidratação	2 (0,7)	8 (2,2)	2 (1,1)
Distúrbios Psiquiátricos				
Comum:	Ansiedade	13 (4,4)	11 (3,0)	1 (0,6)
Comum:	Insônia	7 (2,4)	10 (2,8)	4 (2,2)
Comum:	Agitação	1 (0,3)	10 (2,8)	3 (1,7)
Distúrbios no Sistema Nervoso				
Muito comum:	Tremor	67 (22,8)	37 (10,2)	7 (3,9)
Comum:	Tontura	24 (8,2)	20 (5,5)	2 (1,1)
Comum:	Sonolência	18 (6,1)	13 (3,6)	5 (2,8)

Comum:	Cefaleia	12 (4,1)	15 (4,1)	5 (2,8)
Comum:	Doença de Parkinson (agravamento)	*	12 (3,3)	2 (1,1)
Comum:	Bradicinesia	9 (3,1)	9 (2,5)	3 (1,7)
Comum:	Discinesia	10 (3,4)	5 (1,4)	1 (0,6)
Comum:	Rigidez da roda dentada	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)
Comum:	Hipocinesia	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Incomum:	Distonia	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,6)
Distúrbios cardíacos				
Comum:	Bradicardia	2 (0,7)	5 (1,4)	1 (0,6)
Incomum:	Fibrilação atrial	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
Incomum:	Bloqueio atrioventricular	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
Distúrbios gastrintestinais				
Muito comum:	Náusea	113 (38,4)	105 (29,0)	20 (11,2)
Muito comum:	Vômito	38 (12,9)	60 (16,6)	3 (1,7)
Comum:	Diarreia	24 (8,2)	26 (7,2)	8 (4,5)
Comum:	Dor abdominal e dispepsia	12 (4,1)	15 (4,1)	1 (0,6)
Comum:	Hipersecreção salivar	6 (2,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos				
Comum:	Aumento da sudorese	6 (2,0)	8 (2,2)	1 (0,6)
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Muito comum:	Queda	29 (9,9)	21 (5,8)	11 (6,1)
Comum:	Fadiga Astenia	16 (5,4) 11 (3,7)	14 (3,9) 6 (1,7)	5 (2,8) 2 (1,1)
Comum:	Anormalidade no modo de andar	0 (0,0)	6 (1,7)	0 (0,0)

* O agravamento da doença de Parkinson no estudo 2315 foi avaliado pelos relatos de reações adversas pré-identificadas (tremor, bradicinesia, rigidez da roda dentada e queda) e cada um deles foi listado com as frequências correspondentes.

Reações adversas adicionais observadas durante estudo aberto prospectivo de 76 semanas, em pacientes com demência associada à doença de Parkinson e tratados com hemitartarato de rivastigmina cápsulas: hipertensão, hipotensão (comum).

Reações adversas adicionais obtidas de relatos espontâneos pós-comercialização (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram identificadas com hemitartarato de rivastigmina cápsulas baseadas em relatos espontâneos na pós-comercialização. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer a relação causal relacionada à exposição do medicamento.

Frequência desconhecida: desidratação, agressividade e agitação, sintomas extrapiramidais em pacientes com demência de Alzheimer, doença do nódulo sinusal, hepatite e síndrome de Stevens-Johnson dermatite alérgica (disseminada), síndrome de Pisa (pleurototonus).

Informações de estudos clínicos em pacientes com demência associada à doença de Parkinson

A Tabela 4 relaciona o número e a porcentagem de pacientes do estudo clínico de 24 semanas de duração conduzido com hemitartarato de rivastigmina em pacientes com demência associada à doença de Parkinson com reações pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson.

Tabela 4 – Reações adversas pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson em pacientes com demência associada à doença de Parkinson (Estudo B2311)

	hemitartarato de rivastigmina n (%)	**Placebo n (%)**
Total de pacientes estudados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes com reações adversas pré-definidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1(0,3)	0
Distúrbio do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Anormalidade no modo de andar	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez musculoesquelética	3 (0,8)	0
Rigidez ou torpor	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a maioria dos casos de superdose acidental não foi associada a nenhum sinal ou sintoma clínico e quase todos os pacientes envolvidos continuaram o tratamento com hemitartarato de rivastigmina.

Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, tremor, dor de cabeça, sonolência, bradicardia, estado de confusão, hiperidrose, hipertensão, alucinações e mal-estar.

A superdose com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea severa, vômito, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória e convulsões.

A fraqueza muscular é uma possibilidade e pode resultar em morte se os músculos respiratórios estiverem envolvidos. Devido ao conhecido efeito vagotônico dos inibidores de colinesterase sobre o coração, bradicardia e/ou síncope podem também ocorrer.

Desfecho fatal foi raramente relatado com superdose de rivastigmina e a relação com a rivastigmina não ficou clara. Os sintomas de superdose e os resultados variam de paciente para paciente, e a gravidade do resultado não é previsivelmente relacionada com a quantidade da superdose.

Tratamento: uma vez que a rivastigmina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 1 hora e a duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, é recomendado que, em casos de superdose assintomática, nenhuma dose de hemitartarato de rivastigmina deva ser administrada pelas próximas 24 horas. Nos casos de superdose acompanhada por vômito e náusea grave, o uso de antieméticos deve ser considerado. Tratamento sintomático para outros eventos adversos deve ser realizado, se necessário.
Na superdose grave, a atropina pode ser utilizada. Recomenda-se uma dose inicial i.v. de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. Não é recomendado o uso da escopolamina como antídoto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2352.0259

Produzido por:
Alembic Pharmaceuticals Limited
Village Panelav, P.O. Tajpura, Near Baska, Taluka- Halol,
Dist Panchmahal, Gujarat 389 350, Índia

Registrado e Importado por:
Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Rodovia GO 080, S/N, quadra CH, lote 1/2, Chácara Retiro, Fazenda Planície - Goiânia - GO
CEP 76.686-100
CNPJ: 73.663.650/0001-90
SAC: 0800 704 7222

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



RIVA_VPS_07
10/2026

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/01/2022	0263076/22-9	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP	28 e 30 cápsulas duras
05/06/2023	0573342/23-7	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4.O que devo saber antes de usar estemedicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 5.Advertências e precauções 6.Interações Medicamentosas **7.** Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	28 e 30 cápsulas duras
11/01/2025	0036353/24-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 – AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos – Endereço Matriz	12/12/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	28 e 30 cápsulas duras

13/02/2025	0207446/25-3	10452 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	28 e 30 cápsulas duras
31/07/2025	0991105/25-7	10452 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	28 e 30 cápsulas duras
17/03/2026	0260466/26-3	10452 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE	VP/VPS	28 e 30 cápsulas duras

							USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS		
-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2026	0156981/26-2	11106 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	24/08/2026	VP - VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	28 e 30 cápsulas duras
			04/09/2026	0923537/26-1	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	22/09/2026	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	28 e 30 cápsulas duras