Biosintética
uma empresa achê

hemitartarato de rivastigmina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg e 6,0 mg: embalagens com 30 cápsulas.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de hemitartarato de rivastigmina 1,5 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina (equivalente a 1,5 mg de rivastigmina) ..... 2,4 mg
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio e hipromelose.

Cada cápsula de hemitartarato de rivastigmina 3,0 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina (equivalente a 3,0 mg de rivastigmina) ..... 4,8 mg
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio e hipromelose.

Cada cápsula de hemitartarato de rivastigmina 4,5 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina (equivalente a 4,5 mg de rivastigmina) ..... 7,2 mg
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio e hipromelose.

Cada cápsula de hemitartarato de rivastigmina 6,0 mg contém:
hemitartarato de rivastigmina (equivalente a 6,0 mg de rivastigmina) ..... 9,6 mg
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio e hipromelose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

O hemitartarato de rivastigmina tem como substância ativa a rivastigmina que age aumentando a quantidade de acetilcolina no cérebro, substância que é necessária para um bom funcionamento cognitivo, como por exemplo, o aprendizado, a memória, a compreensão e a orientação, bem como a habilidade do paciente de lidar com situações do cotidiano. Agindo dessa maneira, o hemitartarato de rivastigmina ajuda a diminuir o declínio mental que ocorre em pacientes com a doença de Alzheimer ou com a doença de Parkinson.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.
Atenção: não armazenar este produto em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros, etc.)

Prazo de validade

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Durante a gravidez, os benefícios do hemitartarato de rivastigmina devem ser pesados contra os possíveis efeitos ao feto. Peça orientações ao seu médico, antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez ou amamentação.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Seu médico irá indicar a dose de hemitartarato de rivastigmina que você deverá tomar. A dose máxima permitida é de 6 mg duas vezes ao dia. Caso você esteja há vários dias sem tomar o hemitartarato de rivastigmina, não tome a próxima dose sem antes conversar com o seu médico.
As cápsulas de hemitartarato de rivastigmina devem ser ingeridas inteiras com um pouco de líquido, sem serem abertas ou esmagadas.
A duração do tratamento dependerá da resposta ao medicamento. Portanto, a posologia deverá ser orientada exclusivamente pelo seu médico. O hemitartarato de rivastigmina deve ser ingerido sempre nas refeições.
Se você se esquecer de tomar uma dose de hemitartarato de rivastigmina, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome o dobro da dose de hemitartarato de rivastigmina para sobrepor a dose esquecida.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico; somente o médico poderá avaliar a eficácia da terapia.

Reações adversas

Como todos os medicamentos, o hemitartarato de rivastigmina pode causar efeitos indesejáveis. Esses efeitos tendem a ser mais frequentes quando o paciente inicia a medicação ou passa para uma dosagem maior, e desaparecem aos poucos, muito provavelmente porque seu corpo acostuma-se com o medicamento. Reações gastrintestinais tais como náusea, vômito, diarréia, azia, dor no estômago e perda de apetite são os efeitos colaterais mais comuns, assim como tontura, dor de cabeça, agitação, confusão, fraqueza, fadiga, transpiração, mal-estar, perda de peso e tremor. Com menor frequência (entre 1 e 10 a cada 1000 pessoas), os pacientes queixam-se de depressão, dificuldade para dormir e quedas acidentais. Informe o seu médico caso estes efeitos desagradáveis persistam. Alterações nos testes de função do fígado podem ocorrer também.
Raramente (entre 1 e 10 a cada 10.000 pessoas), os pacientes apresentaram dor no peito, convulsões, erupções da pele, úlceras gástrica ou duodenal. Muito raramente (menos que 1 a cada 10.000 pessoas), os pacientes apresentaram hemorragia gastrintestinal (sangue na evacuação ou no vômito), vômito grave que pode levar a ruptura do esôfago, infecção do trato urinário, inflamação do pâncreas (dor intensa na parte superior do estômago, frequentemente com náusea e vômito), problemas com o ritmo cardíaco (batimento acelerado ou retardado), pressão alta, alucinações, agravamento dos sintomas da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sintomas similares a ela (tais como rigidez muscular, dificuldade em realizar movimentos).
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Se você precisar se submeter a uma cirurgia durante o tratamento com o hemitartarato de rivastigmina, informe o seu médico antes de receber qualquer anestesia, pois a rivastigmina pode exacerbar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.
O hemitartarato de rivastigmina não deve ser administrado junto com outros medicamentos com efeito similar à rivastigmina. O hemitartarato de rivastigmina pode interagir com medicamentos anticolinérgicos.

Contraindicações e precauções

O uso de hemitartarato de rivastigmina é contraindicado em pacientes alérgicos à rivastigmina ou a qualquer outro componente da fórmula ou em pacientes que já apresentaram uma reação alérgica a algum medicamento similar a este. É contraindicado também em pacientes com problemas graves no fígado.
Caso você tenha ou já teve disfunção renal ou hepática, batimentos cardíacos irregulares, úlcera gástrica, asma ou doença respiratória grave, obstrução urinária ou convulsões, seu médico pode precisar monitorá-lo mais proximamente durante o uso de rivastigmina. Se você passou por um período de vários dias sem tomar rivastigmina, não tome a próxima dose sem antes conversar com o seu médico. O uso de hemitartarato de rivastigmina em crianças não foi estudado e, portanto, não é recomendado.
Seu médico irá informá-lo se a sua doença o permite dirigir veículos e operar máquinas com segurança. O hemitartarato de rivastigmina pode causar tontura e sonolência, principalmente no início do tratamento e quando há aumento de dose. Portanto, você deve aguardar e certificar-se sobre os efeitos que o medicamento pode lhe causar, antes de se arriscar em tais atividades.
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: inibidor seletivo da colinesterase cerebral.
As alterações patológicas na doença de Alzheimer envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam do prosencéfalo basal até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias estão 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, o 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-amilóide (APP) e, dessa forma, das placas amilóides, que são uma das principais características patológicas da doença de Alzheimer.
A rivastigmina interage com suas enzimas-alvo pela formação de uma ligação covalente 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 de 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 significativas 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.

Estudos clínicos na doença de Alzheimer

A eficácia 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 fundamentais 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 a 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.
As seguintes variáveis prognósticas foram utilizadas nesses estudos:
Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog): teste 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 atividade ocorre geralmente na 12ª semana e é mantida até o final de 6 meses de tratamento. 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 da rivastigmina nessas variáveis (por exemplo, diferença de 5 pontos na ADAS-Cog em relação ao placebo na 26ª semana) indicam um atraso na velocidade de deterioração de pelo menos 6 meses.
Análises realizadas para detectar os subtestes e sintomas na ADAS-Cog e CIBIC-Plus, respectivamente, que melhoraram em pacientes tratados com rivastigmina, indicam que 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 rivastigmina de 6-12 mg. Os itens que apresentaram melhora de no mínimo 15%, mais evidente nos pacientes que completaram o tratamento com 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.

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 randomizado, 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 a seguir: o ADAS-cog, uma medida de cognição, e a medida global ADCS-CGIC (Impressão de Mudança Clínica Global - Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer).

Demência associada à doença de Parkinson	**ADAS-cog rivastigmina**	**Placebo**	**ADCS-CGIC 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 ± 10,5	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 recuperados; LOCF: *Last Observation Carried Forward*.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a rivastigmina é absorvida rápida e completamente. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da droga com a enzima-alvo, o aumento da disponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que o esperado 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 (tmáx) em 90 min, e diminui a Cmáx e aumenta a AUC em aproximadamente 30%.
Distribuição: a rivastigmina apresenta uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). Ela atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e apresenta um volume aparente de distribuição na faixa de 1,8-2,7 l/kg.
Metabolismo: a rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (meia-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), principalmente via

PH 4996 - BU 02 - SAP 4403600 (D) 05/12

Impressão: Preto Finalização: Uma dobra ao meio horizontal ao texto

420 mm
155 mm

hidrólise mediada pela colinesterase ao metabólito descarbamilado. *In vitro*, esse metabólito apresenta uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%). Com base na evidência de estudos *in vitro* e com animais, as isoenzimas principais do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. Consistente com essas observações está o 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 ^{14}C-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.

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 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 e macacos (doses máximas de 3,8; 6,3; 2,5 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 de mutação genética, testes de dano de DNA primário nem em alterações cromossômicas *in vivo*. 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 falsopositivas.
Carcinogenicidade: não foi observada qualquer evidência de carcinogenicidade em estudos conduzidos em doses de até 1,1 mg/kg/dia em ratos e 1,6 mg/kg/dia em camundongos.
Toxicidade reprodutiva: estudos orais em ratas e coelhas prenhas com doses 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 em fertilidade, função reprodutiva ou crescimento no útero ou pós-natal em ratos que receberam doses de até 1,1 mg/kg/dia.

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

CONTRAINDICAÇÕES
O uso de hemitartarato de rivastigmina é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou a qualquer componente da fórmula (vide Composição).
O hemitartarato de rivastigmina é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave por não ter sido estudado nesta população.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS
Assim como outros colinomiméticos, deve-se ter cuidado ao utilizar o hemitartarato de rivastigmina em pacientes com doença do nó sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular) (vide Reações adversas).
A estimulação colinérgica pode causar aumento da secreção ácido-gástrica e pode também exacerbar obstruções urinárias e precipitar convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar pacientes predispostos a essas patologias.
Como com outros colinomiméticos, o hemitartarato de rivastigmina deve ser utilizado com precaução em pacientes que já tiveram crises asmáticas ou alguma doença de obstrução pulmonar.
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 vários 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).
Titulação da dose: como com outros colinomiméticos, efeitos adversos foram observados logo após o aumento da dose e esses podem responder a uma redução da dose. Em outros casos, a rivastigmina foi descontinuada (vide Reações adversas).
Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não foram observados quaisquer prejuízos na função motora em pacientes com doença de Alzheimer tratados com rivastigmina. Entretanto, em pacientes com demência tratados com rivastigmina, a habilidade de continuar a dirigir veículos e/ou operar máquinas complexas deve ser rotineiramente avaliada.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO
Em estudos com animais, a rivastigmina não se mostrou teratogênica. Entretanto, a segurança da 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.
Não se sabe se a rivastigmina é excretada no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam o hemitartarato de rivastigmina não devem amamentar.

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 outras drogas metabolizadas por essas enzimas.
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, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, drogas inotrópicas, 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.
Tendo em vista seus efeitos farmacodinâmicos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras drogas colinomiméticas e pode interferir na atividade de medicações anticolinérgicas.
Como um inibidor da colinesterase, a rivastigmina pode potencializar os efeitos de relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a anestesia.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS
As reações adversas relatadas mais comumente são gastrintestinais incluindo náuseas (38%) e vômitos (23%), especialmente durante a titulação. As pacientes dos estudos clínicos foram mais susceptíveis às reações adversas gastrintestinais e perda de peso.
As seguintes reações adversas, listadas abaixo, foram relatadas em pacientes com doença de Alzheimer tratados com rivastigmina.
As reações adversas estão classificadas segundo seus títulos de 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.
Infecções e infestações: muito rara: infecção urinária.
Distúrbios psiquiátricos: Comum: agitação, confusão. Incomum: insônia, depressão. Muito rara: alucinações.
Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: tontura. Comum: dor de cabeça, sonolência, tremor. Incomum: síncope. Rara: convulsões.
Distúrbios cardíacos: Rara: *angina pectoris*, 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, diarréia, perda do apetite. Comum: dor abdominal e dispepsia. Rara: úlceras gástrica e duodenal. Muito rara: hemorragia gastrintestinal, pancreatite leve, vômito grave associado à ruptura esofágica.
Distúrbios hepatobiliares: Incomum: alterações nos testes de função hepática.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: Comum: sudorese. Rara: erupções cutâneas.
Distúrbios gerais e condições no local da administração: Comum: fadiga e astenia, indisposição. Incomum: queda acidental.
Investigações: Comum: perda de peso.

Tabela 1
A Tabela 1 relaciona as reações adversas de estudos clínicos específicos conduzidos com rivastigmina em pacientes com demência associada à doença de Parkinson por 24 semanas, que foram mais frequentes no grupo de rivastigmina do que no grupo placebo.

Reações adversas em pacientes com demência associada à doença de Parkinson (≥ 5% no grupo rivastigmina)	rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes com reações adversas	303 (83,7)	127 (70,9)
Náusea	105 (29,0)	20 (11,2)
Vômito	60 (16,6)	3 (1,7)
Diarréia	26 (7,2)	8 (4,5)
Perda de apetite	22 (6,1)	5 (2,8)
Tontura	21 (5,8)	2 (1,1)

Tabela 2
A Tabela 2 relaciona o número e a porcentagem de pacientes do mesmo estudo com reações pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson.

Reações adversas pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson em pacientes com demência associada à doença de Parkinson	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 músculo-esquelética	3 (0,8)	0
Rigidez ou torpor	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

POSOLOGIA
Administração: o hemitartarato de rivastigmina 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 drogas colinérgicas 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 na boa tolerabilidade à dose corrente e podem ser considerados após um mínimo de 2 semanas de tratamento naquela dosagem.
Se forem observados eventos 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 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 alguns dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária e ajustado conforme descrito anteriormente.
Uso em crianças: o uso de hemitartarato de rivastigmina em crianças não foi estudado e, portanto, não é recomendado.
Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide Contraindicações).

SUPERDOSAGEM
Sintomas: a maioria dos casos de superdose acidental não tem sido associada a nenhum sinal ou sintoma clínico e quase todos os pacientes envolvidos continuaram o tratamento com a rivastigmina. Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos, diarréia, hipertensão e alucinações. Devido ao conhecido efeito vagotônico dos inibidores de colinesterase sobre o coração, bradicardia e/ou síncope podem também ocorrer.
A ingestão de 46 mg ocorreu em um caso; após tratamento conservador, o paciente se recuperou completamente em 24 horas.
Tratamento: uma vez que a rivastigmina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 1 hora e duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, é recomendado que, em casos de superdose assintomática, nenhuma dose de hemitartarato de rivastigmina seja administrada pelas próximas 24 horas. Nos casos de superdosagem 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 superdosagem grave, a atropina pode ser utilizada. Recomenda-se uma dose inicial IV 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.

PACIENTES IDOSOS
A biodisponibilidade da rivastigmina é maior em voluntários sadios idosos do que em voluntários jovens; entretanto, estudos em pacientes com doença de Alzheimer com idade entre 50 e 92 anos não demonstraram alterações na biodisponibilidade em função da idade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS - 1.1213.0442
Farmacêutico Responsável:
Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP nº 12.449

Fabricado por: **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**
Guarulhos - SP

Registrado por: **Biosintética Farmacêutica Ltda.**
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

PH 4996 - BU 02 - SAP 4403600 (D) 05/12