FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina VIR 1,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina VIR 3 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina VIR 4,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina VIR 6 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Rivastigmina VIR 1,5 mg contiene hidrógeno tartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina base.
Cada cápsula dura de Rivastigmina VIR 3 mg contiene hidrógeno tartrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina base.
Cada cápsula dura de Rivastigmina VIR 4,5 mg contiene hidrógeno tartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina base.
Cada cápsula dura de Rivastigmina VIR 6 mg contiene hidrógeno tartrato de rivastigmina correspondiente a 6,0 mg de rivastigmina base.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rivastigmina VIR 1,5 mg: se presenta como cápsulas de gelatina dura con tapa amarillo opaco y cuerpo amarillo opaco con polvo blanquecino.

Rivastigmina VIR 3 mg: se presenta como cápsulas de gelatina dura con tapa naranja opaco y cuerpo naranja opaco con polvo blanquecino.
Rivastigmina VIR 4,5 mg: se presenta como cápsulas de gelatina dura con tapa rojo opaco y cuerpo rojo opaco con polvo blanquecino.
Rivastigmina VIR 6 mg: se presenta como cápsulas de gelatina dura con tapa rojo opaco y cuerpo naranja opaco con polvo blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis inicial
1,5 mg dos veces al día.

Determinación de la dosis
La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson durante el tratamiento, éstas pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

Dosis de mantenimiento
La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deben mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no haya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Parkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

Reinicio del tratamiento
Si se interrumpe el tratamiento más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día.

El ajuste de la dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
El uso de rivastigmina en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer no es relevante.

Método de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Rivastigmina debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas deben tragarse enteras.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, éste deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Se han producido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.8).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se ha discontinuado el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción de la dosis o discontinuación si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento debe controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

Rivastigmina podría causar bradicardia, lo cual constituye un factor de riesgo para la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalemia o la hipomagnasemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes (ver sección 4.5 y 4.8)

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Parkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Las recomendaciones de escalado de dosis se deben seguir de cerca en función de la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g. oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina.. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en la leche. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben amamantar a sus hijos.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas del fármaco más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de la dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a 1 <1/1.000); muy raras (<1/10.000) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con rivastigmina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1:

Infecciones e infestaciones Muy raras	 Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida	 Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuente Muy raras Frecuencia no conocida	 Pesadillas Agitación Confusión Ansiedad Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	 Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Convulsiones Síntomas extrapiramidales (incluido empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos Raras Muy raras Frecuencia no conocida	 Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículoventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares Muy raras	 Hipertensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida	 Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes Frecuencia no conocida	 Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Raras Frecuencia no conocida	 Hiperhidrosis Rash Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas
Exploraciones complementarias Frecuentes	 Pérdida de peso

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina cápsulas durante los estudios clínicos realizados.

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes Frecuentes	 Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida	 Insomnio Ansiedad Intranquilidad Alucinaciones visuales Depresión Agresividad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	 Temblor Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Enfermedad de Parkinson (empeoramiento) Bradicinesia Discinesias Hipocinesias Rigidez en rueda dentada Distonia
Trastornos cardíacos Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	 Bradicardia Fibrilación auricular Bloqueo auriculo-ventricular Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares Frecuentes Poco frecuentes	 Hipertensión Hipotensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	 Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Hipersecreción salivar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida	 Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Frecuencia no conocida	 Hiperhidrosis Dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	 Caídas Fatiga y astenia Trastorno de la marcha Marcha parkinsoniana

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico especifico de 24 semanas realizado con rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	**Rivastigmina** **n (%)**	**Placebo** **n (%)**
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor Caídas Enfermedad de Parkinson (empeoramiento) Hipersecreción salivar Discinesias Parkinsonismo Hipocinesia Trastornos del movimiento Bradicinesia Distonia Trastorno de la marcha Rigidez muscular Alteración del equilibrio Agarrotamiento musculoesquelético Rigor Disfunción motora	37 (10,2) 21 (5,8) 12 (3,3) 5 (1,4) 5 (1,4) 8 (2,2) 1 (0,3) 1 (0,3) 9 (2,5) 3 (0,8) 5 (1,4) 1 (0,3) 3 (0,8) 3 (0,8) 1 (0,3) 1 (0,3)	7 (3,9) 11 (6,1) 2 (1,1) 0 1 (0,6) 1 (0,6) 0 0 3 (1,7) 1 (0,6) 0 0 2 (1,1) 0 0 0

Notificación de sospechas de reaciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

Síntomas
La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, nauseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y paro respiratorio con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos post-comercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

Manejo
Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aproximadamente 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aproximadamente 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, debe considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Mecanismo de acción
Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibidor máximo. La inhibición de la AChE en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina fue similar a la de la AChE.

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotales multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 4

	Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)			
	Intención de tratar		**Última Observación Realizada**	
Medida de Respuesta	**Rivastigmina 6–12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6–12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

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

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

Tabla 5

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	**ADAS-Cog** **Rivastigmina**	**ADAS-Cog** **Placebo**	**ADCS-CGIC** **Rivastigmina**	**ADCS-CGIC** **Placebo**
Población ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	**2,1 ± 8,2**	-0,7 ± 7,5	**3,8 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,88[1]		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001[1]		0,007[2]	
Población ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54[1]		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001[1]		0,001[2]	

[1] ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.
[2] Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren
ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Parkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver tabla 6).

Tabla 6

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	**ADAS-Cog** **Rivastigmina**	**ADAS-Cog** **Placebo**	**ADAS-Cog** **Rivastigmina**	**ADAS-Cog** **Placebo**
	Pacientes con alucinaciones visuales		**Pacientes sin alucinaciones visuales**	
Población ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	**1,0 ± 9,2**	-2,1 ± 8,3	**2,6 ± 7,6**	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,27[1]		2,09[1]	
Valor p vs placebo	0,002[1]		0,015[1]	
	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		**Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)**	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	**2,6 ± 9,4**	-1,8 ± 7,2	**1,9 ± 7,7**	-0,2 ± 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,73[1]		2,14[1]	
Valor p vs placebo	0,002[1]		0,010[1]	

[1] ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.
ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aproximadamente 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t_{max}) en 90 minutos y disminuye la C_{max} y aumenta el AUC en aprox. un 30%.

Distribución
Rivastigmina se une a proteínas aproximadamente en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

Biotransformación
Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Basándonos en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6.

Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Excreción
No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con ^{14}C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Un análisis farmacocinético poblacional mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de dosisde cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

Personas de edad avanzada
La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

Insuficiencia hepática
El valor de la C_{max} de rivastigmina fue aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal
Los valores de C_{max} y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C_{max} y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis 10^4 veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina atraviesa la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina.

En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (Avicel PH-302)
Hipromelosa (Methocel E50 LV)
Sícile coloidal anhidra

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estearato magnésico
Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Las dosis de 3 mg, 4,5 mg y 6 mg contienen además:
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30º C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PE/PVDC transparentes – Lámina de aluminio. Cada envase contiene 28, 56 ó 112 cápsulas duras.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industria Química y Farmacéutica VIR, S,A,
C/ Laguna 66-70. Polígono Industrial URTINSA II
28923 Alcorcoón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios