

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Aurobindo 1,5 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina Aurobindo 3 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina Aurobindo 4,5 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina Aurobindo 6 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Rivastigmina Aurobindo 1,5 mg contiene 2,40 mg de tartrato de rivastigmina equivalente a 1,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula dura de Rivastigmina Aurobindo 3 mg contiene 4,80 mg de tartrato de rivastigmina equivalente a 3 mg de rivastigmina.

Cada cápsula dura de Rivastigmina Aurobindo 4,5 mg contiene 7,20 mg de tartrato de rivastigmina equivalente a 4,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula dura de Rivastigmina Aurobindo 6 mg contiene 9,60 mg de tartrato de rivastigmina equivalente a 6 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rivastigmina Aurobindo 1,5 mg:

Cápsulas con tapa y cuerpo de color amarillo de tamaño “2” con la marca de impresión negra “H” en la tapa y “67” en el cuerpo, que contienen un polvo granulado blanco a blanquecino.

Rivastigmina Aurobindo 3 mg:

Cápsulas con tapa y cuerpo de color naranja de tamaño “2” con la marca de impresión negra “H” en la tapa y “68” en el cuerpo, que contienen un polvo granulado blanco a blanquecino.

Rivastigmina Aurobindo 4,5 mg:

Cápsulas con tapa y cuerpo de color rojo de tamaño “2” con la marca de impresión negra “H” en la tapa y “69” en el cuerpo, que contienen un polvo granulado blanco a blanquecino.

Rivastigmina Aurobindo 6 mg:

Cápsulas con tapa de color rojo y cuerpo de color naranja de tamaño “2” con la marca de impresión negra “H” en la tapa y “70” en el cuerpo, que contienen un polvo granulado blanco a 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

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. El tratamiento con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

Posología

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

Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

Titulación de la dosis

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

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, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria debe 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 durante más de tres días, debe reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día.

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

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 titulación de la dosis deben ser controladas cuidadosamente en base 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 dependientes de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave; sin embargo, las cápsulas de rivastigmina podrían utilizarse en esta población siempre que se realice monitorización minuciosa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de rivastigmina en población pediátrica para el tratamiento del Alzheimer.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugerente de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

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 debe reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej., vómitos).

Pueden aparecer reacciones de la piel en el lugar de la aplicación con los parches de rivastigmina, que generalmente son de intensidad leve a moderada. Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugerentes de dermatitis alérgica de contacto con los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo supervisión médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Se han producido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron reacciones alérgicas (diseminadas) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Titulación 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 dependiente, 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 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, debe 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 puede causar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la ocurrencia de Torsades de Pointes, predominantemente en pacientes de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con alto riesgo de desarrollar Torsades de Pointes; por ejemplo, en aquellos con fallo cardíaco descompensado, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipomagnesemia o hipopotasemia, o uso concomitante con productos que induzcan prolongación QT y/o Torsades 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.

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 titular la dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual deben ser vigiladas de cerca. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Rivastigmina Aurobindo 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 sus posibles efectos adversos, rivastigmina no debe administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos aditivos desencadenantes en bradicardia (que puede resultar en síncope), en el uso concomitante de varios beta-bloqueantes (incluyéndose el atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-bloqueantes cardiovasculares estén asociados con un riesgo mayor, pero también se han notificado en pacientes utilizando otros beta-bloqueantes. Por tanto, se recomienda precaución cuando se combine rivastigmina con beta-bloqueantes, y también con otros agentes para la bradicardia (por ejemplo, antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos digitálicos y pilocarpina).

Ya que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la ocurrencia de Torsades de Pointes, la combinación de rivastigmina con medicamentos que induzcan las mismas, como antipsicóticos, por ejemplo algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veralprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino, debe ser minuciosamente observada con precaución, y puede que también se requiera monitorización clínica (ECG).

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 embarazos animales, rivastigmina y/o sus metabolitos cruzan la placenta. No se sabe si esto ocurre en humanos. No hay datos clínicos disponibles en embarazos expuestos. En estudios peri/postnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Rivastigmina se excreta en la leche en animales. No se sabe si se excreta en la leche humana. Por tanto, las mujeres en tratamiento con rivastigmina no deben dar el pecho.

Fertilidad

No se han observado efectos adversos de rivastigmina en la fertilidad o reproducción en ratas (ver sección 5.3). Los efectos de rivastigmina en la fertilidad humana no se conocen.

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. En consecuencia, 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 más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de titulación 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.

Lista tabulada 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y 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.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones Muy raras	Infeción urinaria
Trastornos del metabolismo y de la	

nutrición Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras 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 Cefalea Somnolencia Temblor Síncope Convulsiones Síntomas extrapiramidales (incluido empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos Raras Muy raras No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej., bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome de nodo sinusal
Trastornos vasculares Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras 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 No conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes	Hiperhidrosis

Raras No conocida	Rash Prurito, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas
Exploraciones complementarias Frecuentes	Pérdida de peso

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con parches transdérmicos de rivastigmina: delirio, pirexia, descenso del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotora (poco frecuente), eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (no conocida).

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 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 Cefalea Enfermedad de Parkinson (empeoramiento) Bradicinesia Discinesias Hipocinesias Rigidez en rueda dentada Distonía
Trastornos cardíacos Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes No conocida	Bradicardia Fibrilación auricular Bloqueo aurículo-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
Trastornos hepato biliares No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes 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 siguiente reacción adversa adicional se ha observado en un estudio con pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina parches transdérmicos: agitación (frecuente).

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico 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	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonía	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>

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.

Manejo

Debido a que rivastigmina posee una semivida plasmática de aproximadamente 1 hora y la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es 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. Debe 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

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 inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer fue dosis-dependiente hasta la dosis de 6 mg administrada dos veces al día, que es la dosis más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en el LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina fue similar a la de la AChE.

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medidas 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 la Impresión Global del 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, orientación 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 pivotaes 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

Medida de Respuesta	Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)			
	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	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 estableció 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

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 2,1 ± 8,2	24,3 ± 10,5 -0,7 ± 7,5	n/a 3,8 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5
Cambio medio a las 24 semanas ± DE				
Diferencia ajustada por tratamiento		2,88 ¹ <0.001 ¹		n/a 0.007 ²
Valor p vs placebo				
Población ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3 2,5 ± 8,4	24,5 ± 10,6 -0,8 ± 7,5	n/a 3,7 ± 1,4	n/a 4,3 ± 1,5
Cambio medio a las 24 semanas ± DE				
Diferencia ajustada por tratamiento		3,54 ¹ <0.001 ¹		n/a <0.001 ²
Valor p vs placebo				

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	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC 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 1,0 ± 9,2	27,4 ± 10,4 -2,1 ± 8,3	23,1 ± 10,4 2,6 ± 7,6	22,5 ± 10,1 0,1 ± 6,9
Cambio medio a				

	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)	
las 24 semanas ± DE				
Diferencia ajustada por tratamiento				
Valor p vs placebo				
Población ITT +RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,4	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 aproximadamente del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimentos retrasa la absorción (t_{max}) en 90 minutos, 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 estudios *in vitro*, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas de citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. En base a evidencia en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la 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.

Eliminación

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 ¹⁴C, 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.

Un análisis farmacocinético en la población demostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores), siguiendo un tratamiento oral con cápsulas de rivastigmina en dosis 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 104 veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El mayor metabolito, NAP226-90, tampoco mostró un 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 estudios orales en ratas machos y hembras, no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni en la reproducción ni de la generación paterna ni de los descendientes.

En un estudio con conejos se identificó una ligera irritación de ojo/mucosa potencial por rivastigmina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina

Hipromelosa (5cps)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Cápsula de gelatina

Óxido de hierro rojo (E172)

Oxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Lauril sulfato sódico

Tintas de impresión

Shellac

Propilenglicol

Solución de amonio fuerte

Oxido de hierro negro (E172)

Hidróxido potásico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rivastigmina Aurobindo cápsulas está disponible en blísteres de PVC/PE/PVdC/lámina de aluminio y en frascos de HDPE con cierre de polipropileno.

Blíster: 2, 4, 8, 10, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 250 y 500 cápsulas.

Frascos: 30 y 500 cápsulas.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.

C/Hermosilla 11, 4º A

28001 Madrid

Tel.: 91-661 16 53

Fax.: 91-661 91 76

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rivastigmina Aurobindo 1,5 mg cápsulas duras EFG: 77.369

Rivastigmina Aurobindo 3 mg cápsulas duras EFG: 77.370

Rivastigmina Aurobindo 4,5 mg cápsulas duras EFG: 77.371

Rivastigmina Aurobindo 6 mg cápsulas duras EFG: 77.372

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

Abril 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016