

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Apotex 4,6 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

Rivastigmina Apotex 9,5 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 5 cm<sup>2</sup> contiene 9 mg de rivastigmina.

Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup> contiene 18 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parches transdérmicos.

Cada parche es un parche transdérmico de tipo matricial, redondo de tres capas que consta de una lámina externa, una matriz (acrílica) del medicamento, que contiene el principio activo, y una matriz adhesiva (silicona), y, además, un revestimiento de liberación rectangular

El parche está marcado como sigue:

Rivastigmina 4,6 mg/24 h

Rivastigmina 9,5 mg/24 h

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe basarse en las directrices actuales. Como con cualquier tratamiento en pacientes con demencia, solo debe iniciarse el tratamiento con rivastigmina si se dispone de un cuidador que regularmente administre y controle el tratamiento.

#### Posología

| Parches transdérmicos    | Tasa de liberación <i>in vivo</i> de rivastigmina en 24h |
|--------------------------|--|
| Rivastigmina 4,6 mg/24 h | 4,6 mg   |
| Rivastigmina 9,5 mg/24 h | 9,5 mg   |

#### Dosis inicial

Se inicia el tratamiento con 4,6 mg/24 h.

### Dosis de mantenimiento

Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, la dosis de 4,6 mg/24 h puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada y que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

Escalado de dosis

9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

El beneficio clínico de rivastigmina debe ser evaluado periódicamente. También debe considerarse la discontinuación cuando ya no exista evidencia de efecto terapéutico a la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, debe interrumpirse el tratamiento temporalmente hasta que se hayan resuelto estas reacciones adversas. El tratamiento con el parche transdérmico puede reiniciarse a la misma dosis si no se ha interrumpido más varios días. En caso contrario, el tratamiento debe iniciarse con 4,6 mg/24 h.

### Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina (ver sección 5.2.), los pacientes en tratamiento con cápsulas o solución oral que contienen rivastigmina pueden cambiarse a rivastigmina parches transdérmicos como se indica a continuación:

- un paciente con una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 12 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Tras el cambio a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h y asegurándose de que se toleran bien durante un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 h se debe aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis oral.

### Poblaciones especiales

- *Población pediátrica:* Rivastigmina no debe utilizarse en la población pediátrica en niños de 0 a menos de 18 años de edad para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.
- *Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg:* Se debe tener especial atención en la titulación a dosis superiores a la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg (ver sección 4.4). Estos pacientes pueden experimentar más reacciones adversas y tiene más probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.
- *Insuficiencia hepática:* Debido a un aumento en la exposición al medicamento en estas poblaciones de pacientes, como se ha observado en las formas orales, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis-dependiente. No se han realizado estudios en pacientes con

insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución en el tratamiento de estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

• *Insuficiencia renal*: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### Forma de administración

Los parches transdérmicos se deben aplicar una vez al día sobre la piel intacta, sana, limpia, seca y sin pelo de la zona alta o baja de la espalda, de la parte superior del brazo o pecho o en una zona donde no roce con la ropa ajustada. No se recomienda aplicar los parches transdérmicos ni en el muslo ni en el abdomen, debido a que se ha observado una disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina cuando los parches transdérmicos se utilizan en estas zonas del cuerpo.

No deben utilizarse los parches transdérmicos sobre la piel enrojecida, irritada o con cortes. Se debe evitar repetir exactamente la misma zona de piel para la aplicación de los parches transdérmicos al menos durante 14 días para minimizar el riesgo potencial de irritación de piel.

#### **Se debe instruir a los pacientes y cuidadores de las importantes instrucciones de administración:**

- Cada día se debe retirar el parche del día anterior antes de aplicar un nuevo parche (ver sección 4.9).
- El parche debe sustituirse por uno nuevo cada 24 horas. Sólo debe llevarse un parche al mismo tiempo (ver sección 4.9).
- El parche transdérmico debe aplicarse presionando firmemente contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos hasta que los bordes estén bien pegados.
- Si el parche se desprende, se debe aplicar uno nuevo durante el resto del día, y debe ser reemplazado a la hora habitual el siguiente día.
- El parche puede utilizarse en todas las situaciones cotidianas, incluso durante el baño o épocas calurosas.
- El parche no se debe exponer a ninguna fuente externa de calor (p.ej. excesiva luz solar, saunas, solarío) durante un periodo de tiempo largo.
- El parche no debe cortarse en trozos.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

Antecedentes de reacciones en el lugar de la aplicación indicativos 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 al aumentar la dosis, especialmente en los periodos de ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 h.

Mal uso del medicamento y errores en la dosificación que producen sobredosis

El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con los parches transdérmicos de rivastigmina han llevado a reacciones adversas graves, algunos casos han requerido hospitalización, y raramente pueden tener consecuencias fatales (ver sección 4.9). La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de las importantes instrucciones de administración de los parches transdérmicos de rivastigmina (ver sección 4.2).

Trastornos gastrointestinales

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, 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 o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como rivastigmina. Durante el tratamiento con Rivastigmina Apotex parches transdérmicos debe monitorizarse el peso del paciente.

##### Bradicardia

Rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en 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 hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

Otros efectos adversos

Se recomienda precaución al recetar Rivastigmina Apotex parches transdérmicos:

- a pacientes con síndrome de disfunción sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).
- a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas (ver sección 4.8).
- a pacientes predispuestos a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades.
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Reacciones de la piel en el lugar de aplicación

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad de leve a moderada. Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

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, ampollas) 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 indicativas de dermatitis alérgica de contacto a 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 monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones raras después de la comercialización de casos de pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel 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).

Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular Rivastigmina Apotex parches transdérmicos (ver sección 5.3). Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón o agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

*Poblaciones especiales:*

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 (ver sección 4.2.). Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.

**Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas. Las recomendaciones de titulación deben ser controladas cuidadosamente de acuerdo a la tolerancia individual. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se recomienda una especial atención en la titulación de estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2.)

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones específicos con parches transdérmicos de rivastigmina.

Como inhibidor de las colinesterasas, rivastigmina puede potenciar excesivamente 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 posibles efectos adversos, rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (por ej.; oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (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.

En ensayos con voluntarios sanos, no se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina por vía oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no se ve afectado por la administración oral de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardiaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina por vía oral.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos con actividad sobre el sistema nervioso central, , bloqueantes de los canales de calcio, cardiotónicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas y antihistamínicos.

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 debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

.

##### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán 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 máquinas. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve 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 de la piel en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas en el lugar de la aplicación de leves a moderados) son las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso de rivastigmina parche transdérmico. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 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 <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas registradas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina en ensayos clínicos doble ciego, controlado con placebo y comparador activo con rivastigmina parches transdérmicos durante 24-48 semanas y a partir de los datos postcomercialización.

**Tabla 1**

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                  |                                   |
| Frecuentes  | Infecciones de las vías urinarias |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> |                                   |
| Frecuentes  | Anorexia, disminución del apetito |
| No conocida   | Deshidratación                    |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                     |                                   |
| Frecuentes  | Ansiedad, depresión, delirio      |
| Poco frecuentes                                     | Agresión                          |
| No conocida   | Alucinaciones, inquietud          |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>              |                                   |
| Frecuentes  | Dolor de cabeza, síncope          |
| Poco frecuentes                                     | Hiperactividad psicomotora        |
| Muy raras   | Síntomas extrapiramidales         |

|  |  |
|--|--|
| No conocida  | Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>  |  |
| Poco frecuentes  | Bradicardia  |
| No conocida  | Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia y síndrome de disfunción sinusal   |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |  |
| No conocida  | Hipertensión   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |  |
| Frecuentes   | Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal  |
| Poco frecuentes  | Úlcera gástrica  |
| No conocida  | Pancreatitis   |
| <b>Trastornos hepaticos</b>  |  |
| No conocida  | Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |  |
| Frecuentes   | Exantema   |
| No conocida  | Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica (diseminada)  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |  |
| Frecuentes   | Incontinencia urinaria   |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |  |
| Frecuentes   | Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. eritema*, prurito*, edema*, dermatitis o irritación en el lugar de administración), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, adelgazamiento |
| No conocida  | Caídas   |

\* En un estudio controlado de 24 semanas en pacientes japoneses, eritema en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación y edema fueron notificados como "muy frecuentes".

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis superiores a 9,5 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio e insuficiencia cardiaca que con dosis de 9,5 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente. Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con rivastigmina parches transdérmicos 9,5 mg/24 h que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas solo se han observado con cápsulas y soluciones orales pero no en los ensayos clínicos con parches transdérmicos que contienen 9,5 mg/24 h de rivastigmina: malestar, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal, (muy raras); y algunos casos de vómitos graves asociados con rotura esofágica (frecuencia no conocida).



### **Irritación cutánea**

En ensayos clínicos controlados, doble ciego, las reacciones en el lugar de administración fueron principalmente de leves a moderadas en gravedad. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción del tratamiento fue  $\leq 2,3\%$  en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción fue más alta en la población asiática con un 4,9% y un 8,4% en las poblaciones China y Japonesa respectivamente.

En dos ensayos clínicos de 24 semanas doble ciego controlados con placebo, las reacciones adversas se midieron en cada visita utilizando una escala de irritación cutánea. La irritación cutánea observada en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos, fue principalmente de gravedad ligera o leve. En estos ensayos se consideró como grave en  $\leq 2,2\%$  de los pacientes y en  $\leq 3,7\%$  de los pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos en un ensayo Japonés.

### **Notificación de sospechas de reacciones 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](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

### **Síntomas**

En la mayoría de los casos, la sobredosis accidental de rivastigmina por vía oral no se ha asociado con signos o síntomas clínicos, y en casi todos los casos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas tras la sobredosis

Se notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, 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 se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos post-comercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar. Durante la fase de postcomercialización y raramente en ensayos clínicos se ha notificado sobredosis con rivastigmina parche transdérmico como resultado del mal uso/errores en la dosificación (administración de múltiples parches al mismo tiempo).

### **Manejo**

Debido a que la semivida de eliminación plasmática de rivastigmina es de aproximadamente 3,4 horas, mientras que la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es de aproximadamente 9 horas, en caso de sobredosis asintomática se recomienda retirar inmediatamente todos los parches transdérmicos de rivastigmina y no utilizar ninguno nuevo 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 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, y elegir las 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, cuya función sería facilitar la neurotransmisión colinérgica al ralentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia de Alzheimer.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un enlace covalente, dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En voluntarios sanos jóvenes, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el líquido cefalorraquídeo (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 LCR por rivastigmina oral en pacientes con Alzheimer era dosis-dependiente hasta 6 mg BID, la dosis más alta ensayada

La inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa en el LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina oral fue similar a la inhibición de la actividad de la AChE.

#### *Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer*

Se ha demostrado la eficacia de rivastigmina parche transdérmico en demencia de Alzheimer en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta y en un estudio comparativo doble ciego de 48 semanas de duración

#### *Estudio controlado con placebo de 24 semanas*

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con placebo tenían una puntuación basal en el MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-20. La eficacia se estableció por el uso herramientas de valoración específicas e independientes que se aplican en intervalos regulares durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento), el ADCS-CGIC (Impresión Clínica Global de Cambio del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer, valoración global y exhaustiva del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y el ADCS-ADL (Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer - Actividades de la Vida Diaria, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como aseo personal, alimentación, vestirse, rutinas domésticas como hacer compras, capacidad de orientación en los alrededores, así como la participación en actividades financieras). Los resultados a las 24 semanas obtenidos con estas tres herramientas de valoración se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2**

|                           |  |   |                            |
|---------------------------|--|---|----------------------------|
| <b>Población ITT-LOCF</b> | <b>Parches transdérmicos de rivastigmina<br/>9,5 mg/24 h<br/>N = 251</b> | <b>Cápsulas de rivastigmina<br/>12 mg/día<br/>N = 256</b> | <b>Placebo<br/>N = 282</b> |
|---------------------------|--|---|----------------------------|

|  |                            |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>ADAS-Cog</b>                        |                            |                            |                            |
| Media basal $\pm$ DE                   | (n=248)<br>27,0 $\pm$ 10,3 | (n=253)<br>27,9 $\pm$ 9,4  | (n=281)<br>28,6 $\pm$ 9,9  |
| Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE | -0,6 $\pm$ 6,4             | -0,6 $\pm$ 6,2             | 1,0 $\pm$ 6,8              |
| Valor <i>p</i> frente a placebo        | 0,005* <sup>1</sup>        | 0,003* <sup>1</sup>        |                            |
| <b>ADCS-CGIC</b>                       |                            |                            |                            |
| Puntuación media $\pm$ DE              | (n=248)<br>3,9 $\pm$ 1,20  | (n=253)<br>3,9 $\pm$ 1,25  | (n=278)<br>4,2 $\pm$ 1,26  |
| Valor <i>p</i> frente a placebo        | 0,010* <sup>2</sup>        | 0,009* <sup>2</sup>        |                            |
| <b>ADCS-ADL</b>                        |                            |                            |                            |
| Media basal $\pm$ DE                   | (n=247)<br>50,1 $\pm$ 16,3 | (n=254)<br>49,3 $\pm$ 15,8 | (n=281)<br>49,2 $\pm$ 16,0 |
| Cambio medio a las 24 semanas $\pm$ DE | -0,1 $\pm$ 9,1             | -0,5 $\pm$ 9,5             | -2,3 $\pm$ 9,4             |
| Valor <i>p</i> frente a placebo        | 0,013* <sup>1</sup>        | 0,039* <sup>1</sup>        |                            |

\*  $p \leq 0,05$  frente a placebo

ITT: intención de tratar; LOCF: imputación de la última observación realizada

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal como covariable. Una variación negativa en ADAS-Cog indica mejoría. Una variación positiva en ADCS-ADL indica mejoría.

<sup>2</sup> Basado en el test de CMH (*van Elteren test*) con bloques por países. Puntuaciones ADCS-CGIC  $\leq 4$  indican mejoría.

Los resultados de de los respondedores clínicamente relevantes del ensayo controlado con placebo de 24 semanas se presentan en la Tabla 3. Una mejoría clínicamente significativa se definió *a priori* como una mejoría de al menos 4 puntos en ADAS-Cog, sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL.

**Tabla 3**

|   | <b>Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)</b>        |   |                            |
|---|--|---|----------------------------|
|   | <b>Parches transdérmicos de rivastigmina 9,5 mg/24 h<br/>N = 251</b> | <b>Cápsulas de rivastigmina 12 mg/día<br/>N = 256</b> | <b>Placebo<br/>N = 282</b> |
| <b>Población ITT-LOCF</b>   |  |   |                            |
| <b>Mejoría de al menos 4 puntos en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL</b> | 17,4   | 19,0  | 10,5                       |
| Valor <i>p</i> frente a placebo   | 0,0037*  | 0,004*  |                            |

\* $p < 0,05$  frente a placebo

Según el modelado compartimental, con los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h se alcanzó una exposición similar a la obtenida con una dosis oral de 12 mg/día.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción de rivastigmina a través de parches transdérmicos es lenta. Tras la primera dosis, se alcanzaron concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1 hora. La  $C_{max}$  se alcanzó a las 10-16 horas. Tras alcanzar el pico, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante el intervalo de administración de 24 horas. En dosis múltiples (como sucede en el estado estacionario), tras la sustitución del parche transdérmico anterior por el nuevo, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante unos 40 minutos de media hasta que la absorción del nuevo parche transdérmico vuelve a ser más rápida que la eliminación y los niveles plasmáticos comienzan de nuevo a aumentar, alcanzando nuevamente el pico aproximadamente a las 8 horas. En el estado estacionario las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las pico, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, con la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas. Aunque el efecto es menos pronunciado que con la formulación oral, la exposición de rivastigmina ( $C_{max}$  y AUC) aumentó más que proporcionalmente en un factor de 2,6 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h. El índice de fluctuación (IF), medida de la diferencia relativa entre las concentraciones pico y valle ( $[(C_{max} - C_{min})/C_{media}]$ ), fue de 0,58 para parches transdérmicos que contenían 4,6 mg/24 h de rivastigmina y 0,77 para parches transdérmicos que contenían 9,5 mg/24 H de rivastigmina, demostrándose, por tanto, una fluctuación mucho menor entre las concentraciones valle y pico que con la formulación oral (IF = 3,96 (6 mg/día) y 4,15 (12 mg/día)).

La dosis de rivastigmina liberada a partir del parche transdérmico a lo largo de 24 horas (mg/24 h) no puede directamente equipararse con la dosis (mg) de rivastigmina contenida en una cápsula, con respecto a la concentración plasmática alcanzada durante las 24 horas.

La variabilidad inter-individual de los parámetros farmacocinéticos de rivastigmina tras la administración de dosis únicas (normalizados a dosis/kg de peso corporal) fue del 43% ( $C_{max}$ ) y 49 % ( $AUC_{0-24h}$ ) tras la administración transdérmica, comparado con el 74% y 103%, respectivamente, tras la administración oral. En un ensayo con pacientes con demencia de Alzheimer, la variabilidad inter-individual de los parámetros en el estado estacionario fue como máximo del 45% ( $C_{max}$ ) y 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) con el uso de los parches transdérmicos, y del 71% y 73% respectivamente, tras la administración de la forma oral.

Se ha observado en pacientes con demencia de Alzheimer una relación entre la exposición al principio activo en el estado estacionario (rivastigmina y metabolito NAP226-90) y el peso corporal. En comparación con un paciente de 65 kg de peso, las concentraciones de rivastigmina en estado estacionario aproximadamente se duplicarían en un paciente de 35 kg y se reducirían a la mitad en uno de 100 kg. Debido al marcado efecto del peso corporal en la exposición al principio activo, se recomienda una especial atención al ajuste de dosis (escalada) en pacientes con peso corporal muy bajo (ver sección 4.4.)

La exposición ( $AUC_{\infty}$ ) a rivastigmina (y a su metabolito NAP266-90) fue máxima tras aplicar el parche transdérmico en la parte superior de la espalda o del brazo o en el pecho y aproximadamente un 20-30 % menor cuando se aplicó en el abdomen o en el muslo.

En pacientes con Alzheimer no hubo acumulación significativa en los niveles plasmáticos de rivastigmina o de su metabolito NAP266-90, excepto que los niveles plasmáticos del segundo día fueron mayores que en el primer día del tratamiento con parches transdérmicos.

## Distribución

Rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen de distribución aparente que oscila entre 1,8-2,7 l/kg.

## Metabolismo o Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche transdérmico. La velocidad de absorción es un factor limitante de la eliminación (cinética *flip-flop*), lo que explica la  $t_{1/2}$  más larga con los parches transdérmicos (3,4 h) que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 h). La vía principal del metabolismo de rivastigmina es la hidrólisis mediada por la colinesterasa, dando lugar al metabolito NAP226-90. *In vitro* este metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

En base a 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. Según la evidencia de estudios 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, que es consistente con la farmacocinética no lineal de rivastigmina, con incrementos más que proporcionales a la dosis, debido a la saturación de su eliminación.

El cociente de los valores del  $AUC_{\infty}$  del metabolito frente a la molécula padre fue cercano a 0,7 con los parches transdérmicos frente a 3,5 tras la administración oral, lo que indica un metabolismo mucho menor con la administración tópica que con la oral. Se forma menos NAP226-90 tras la utilización de los parches transdérmicos, presumiblemente debido a la falta de metabolismo presistémico (primer paso hepático), en comparación con la administración oral.

.

## Eliminación

Se han detectado trazas de rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización de los parches transdérmicos. Tras la administración oral 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 por heces.

Un análisis farmacocinético de la población mostró 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) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

### Pacientes de edad avanzada

La edad no afecta a la exposición a rivastigmina en pacientes con Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina.

### Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia hepática. Tras la administración oral de rivastigmina, el valor de la  $C_{max}$  fue aproximadamente un 60%

superior y el valor de AUC aumentó a más del doble en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada que en sujetos sanos.

Tras una dosis única de 3 mg o de 6 mg, el aclaramiento medio oral de rivastigmina fue aproximadamente un 46-63% más bajo en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (n=10, puntuación Child-Pugh 5-12, comprobado mediante biopsia) que en voluntarios sanos (n=10).

#### Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia renal.

A partir de análisis poblacionales, el aclaramiento de creatinina no mostró ningún efecto claro en las concentraciones de rivastigmina o de su metabolito en el estado estacionario. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)..

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad en dosis repetidas por vía oral y tópica en ratones, ratas, conejos, perros y cerdos *minipig* solo evidenciaron efectos asociados con una acción farmacológica excesiva. No se observó toxicidad en los órganos diana. Las dosis oral y tópica en los estudios en animales estaban limitadas por la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces superior a la exposición clínica prevista. El resultado del test de micronúcleos *in vivo* fue negativo.

El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios con administración oral y tópica en ratones y en un estudio en ratas con la dosis máxima tolerada por vía oral. La exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la exposición en humanos a las dosis más elevadas de rivastigmina cápsulas y parches transdérmicos.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche materna. Estudios en ratas y conejas gestantes no indicaron potencial teratogénico de la rivastigmina por vía oral. 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. No se han llevado a cabo estudios específicos de la administración tópica en animales gestantes.

Los parches transdérmicos de rivastigmina no presentaron fototoxicidad y se consideran no sensibilizantes. En algunos estudios de toxicidad dermatológica, se observó un leve efecto irritante en la piel de animales de laboratorio, incluidos los controles. Esto podría sugerir un potencial de rivastigmina parches transdérmicos para inducir eritemas leves en pacientes.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos. En consecuencia, tanto el paciente como su cuidador deben evitar el contacto con los ojos tras manipular el parche (ver sección 4.4.).)

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Lámina externa:

- película de poliéster
- película de poliéster fluoro-recubierta

#### Reservorio del medicamento:

- Adhesivo acrílico
- Acrilatos de copolímero poli-(butilmetacrilato, co-metilmetacrilato)

#### Matriz adhesiva:

- Adhesivo de silicona

### 6.2. Incompatibilidades

Para evitar interferencias con las propiedades adhesivas de los parches transdérmicos, no debe usarse ninguna crema, loción o polvos en la zona de la piel donde se vaya a aplicar el parche.

### 6.3. Periodo de validez

2 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para proteger de la luz.  
Conservar los parches transdérmicos dentro del sobre hasta su uso.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

#### Material de acondicionamiento primario

Rivastigmina Apotex 4,6 mg/24 h y 9,5 mg/24 h

Los parches transdérmicos están envasados individualmente en sobres resistente a niños sellados por calor fabricados con material multilaminado de papel / tereftalato de polietileno (PET) / aluminio / poliacrilonitrilo (PAN) en atmósfera de nitrógeno.

Cada sobre contiene un parche transdérmico.

#### Material de acondicionamiento secundario

Los sobres se acondicionan en un estuche de cartón.

Se encuentran disponibles en envases que contienen 7, 10, 30, 60 ó 90 sobres y en multienvases que contienen 60 (2 x 30) ó 90 (3 x 30) sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los parches transdérmicos utilizados se deben doblar por la mitad, con el lado adhesivo hacia dentro, introducirlos en el sobre original y desecharlos de forma segura y fuera del alcance y vista de los niños. 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**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg, 2 2333 CN Leiden  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RIVASTIGMINA APOTEX 4,6 mg/24 h PARCHES TRANSDÉRMICOS EFG (Nº Reg: 77436)  
RIVASTIGMINA APOTEX 9,5 mg/24 h PARCHES TRANSDÉRMICOS EFG (Nº Reg: 77447)

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2013/Agosto 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2017