

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Kern Pharma 2 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 2,0 mg de rivastigmina base.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución amarilla transparente.

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

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 fármaco por parte del paciente.

Rivastigmina solución oral debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja.

Rivastigmina solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales.

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 tolerabilidad de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados 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, 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 deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia 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 exista ya 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 varios días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

Insuficiencia renal y hepática:

Debido a un aumento en la exposición al fármaco en el caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática ligera a moderada, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

Niños:

No está recomendado el uso de rivastigmina en niños.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con

- hipersensibilidad conocida a rivastigmina, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación.
- insuficiencia hepática grave, ya que no ha sido estudiado en este grupo de población.

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

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 interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. 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 deberá controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos severos asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos severos 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.

La 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 torsade de pointes (ver secciones 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 deberán 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.

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, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos colinomiméticos y puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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 fármacos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otros fármacos mediado por la butirilcolinesterasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para rivastigmina. No se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario en ratas y conejos, excepto a dosis relacionadas con la toxicidad materna. 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 la leche. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

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 tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8 Reacciones adversas

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 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.

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, 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).

Tabla 1:

Infecciones e infestaciones Muy raras	Infección urinaria
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Pesadillas Agitación Confusión Insomnio Depresión Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope

Raras Muy raras	Crisis epilépticas Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos Raras Muy raras	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Trastornos vasculares Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras Desconocidas	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos severos se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Raras	Aumento de la sudoración Rash
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas accidentales
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.

Tabla 2

Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Insomnio Ansiedad Intraquietud
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Temblor Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson Bradicinesia Discinesias Distonía
Trastornos cardíacos	

Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Rigidez muscular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha

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: 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. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca puede aparecer también bradicardia y/o síncope. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas.

Tratamiento: Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 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 severos, deberá 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: Anticolinesterásicos, código ATC: N06D A03

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 aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitorio máximo. La inhibición de la AChE en el 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 con 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 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 (medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (completa valoración global del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (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 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 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

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	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5

semanas ± DE				
Diferencia ajustada por tratamiento		2,88 ¹		n/a
Valor p vs placebo		<0,001 ¹		0,007 ²
Población ITT + RDO	(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)	
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

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 del fármaco con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del $36\% \pm 13\%$. La administración de solución oral de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t_{max}) en 74 minutos, disminuye la C_{max} en un 43% y aumenta el AUC en aprox. un 9%.

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

Metabolismo: 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 la evidencia de estudios *in vitro* y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas

en el metabolismo de rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 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.

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.

Personas con insuficiencia hepática: El valor de la C_{max} de rivastigmina fue aprox. 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.

Personas con 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.

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 cruza 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato sódico (E-211)
Colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E-104)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años
Rivastigmina Kern Pharma 2 mg/ml Solución Oral deberá usarse en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.
Mantener en posición vertical.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar Tipo III de 120 ml con cierre de seguridad para niños y obturador de autoalineación. El envase contiene además una jeringa para dosificación oral.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La cantidad prescrita de solución debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral incluida en la caja.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.778

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

Diciembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril2016