FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rivastigmina Stadafarma 1,5 mg cápsulas duras EFG: cada cápsula contiene rivastigmina hidrogenotartrato, correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina .

Rivastigmina Stadafarma 3 mg cápsulas duras EFG: cada cápsula contiene rivastigmina hidrogenotartrato, correspondiente a 3,0 mg de rivastigmina.

Rivastigmina Stadafarma 4,5 mg cápsulas duras EFG: cada cápsula contiene rivastigmina hidrogenotartrato, correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

Rivastigmina Stadafarma 6 mg cápsulas duras EFG: cada cápsula contiene rivastigmina hidrogenotartrato, correspondiente a 6,0 mg de rivastigmina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rivastigmina Stadafarma 1,5 mg cápsulas duras EFG, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y cuerpo de color granate.

Rivastigmina Stadafarma 3 mg cápsulas duras EFG, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y cuerpo de color naranja.

Rivastigmina Stadafarma 4,5 mg cápsulas duras EFG, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y cuerpo de color caramelo.

Rivastigmina Stadafarma 6 mg cápsulas duras EFG, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa de color naranja y un cuerpo de color granate.

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.

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

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

Posología

Rivastigmina se debe administrar dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas se deben tragar enteras.

Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

Determinación de la dosis

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

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 se debe reducir temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o se puede interrumpir 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 se deben mantener en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento se puede continuar 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, se debe interrumpir el tratamiento. Asimismo, se debe considerar la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No se puede predecir 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, se debe reiniciar con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, rivastigmina se puede utilizar en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

4.3. Contraindicaciones

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

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva 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, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (p. ej., vómitos).

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y 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 sugestivas 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 post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

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

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

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

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

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

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

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa, incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. 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 con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente o con un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalemia o la hipomagnesemia o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes.
También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver las 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 úlcera gástrica o duodenal activa 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.

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

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

Poblaciones especiales

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (p. 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 betabloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de betabloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con betabloqueantes 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 o de prolongación de QT 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.

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

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

afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si es 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 deben amamantar a sus hijos.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. 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 adversas (RAs) 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 y la Tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a

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

<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).

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	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Disminución del apetito
No conocida	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Pesadillas
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocida	Agresividad, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Convulsiones
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardiacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (p. ej., bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Raras	Úlcera gástrica y duodenal
Muy raras	Hemorragia gastrointestinal
Muy raras	Pancreatitis

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

No conocida	Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caídas
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Pérdida de peso

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con rivastigmina parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotora (poco frecuente), eritema, urticaria, ampollas, 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	Disminución del apetito
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)
Frecuentes	Bradicinesia

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

Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Caídas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha parkinsoniana

Las siguientes 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 (frecuentes).

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)

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

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)
Distonia	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 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.

Se ha 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 poscomercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

Manejo

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de 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

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

náuseas y vómitos graves, 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: 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 aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibidor 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 fue similar a la de la AchE.

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

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

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

Además, en la Tabla 4 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

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

en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 4

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

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

Tabla 5

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

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

Población ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	**2,5 ± 8,4**	-0,8 ± 7,5	**3,7 ± 1,4**	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54[1]		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001[1]		<0,001[2]	

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

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

Tabla 6

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

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

24 semanas ± DE Diferencia ajustada por tratamiento Valor p vs placebo	4,73[1] 0,002[1]	2,14[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 todos los 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 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% ± 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 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.

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

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

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 ^{14}C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

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

Un análisis farmacocinético poblacional mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con 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.

Poblaciones especiales

Pacientes 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 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.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Gelatina
Celulosa microcristalina
Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa 2910)
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Óxido de hierro amarillo (E172) (solamente las dosis de 3 mg, 4,5 mg y 6 mg)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Rivastigmina Stadafarma 1,5 mg cápsulas duras EFG: se acondiciona en blísteres de PVC/Aluminio y se presenta en envases con 28, 56 y 112 cápsulas.
Rivastigmina Stadafarma 3 mg cápsulas duras EFG: se acondiciona en blísteres de PVC/Aluminio y se presenta en envases con 28, 56 y 112 cápsulas.
Rivastigmina Stadafarma 4,5 mg cápsulas duras EFG: se acondiciona en blísteres de PVC/Aluminio y se presenta en envases con 28, 56 y 112 cápsulas.
Rivastigmina Stadafarma 6 mg, cápsulas duras EFG: se acondiciona en blísteres de PVC/Aluminio y se presenta en envases con 28, 56 y 112 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rivastigmina Stadafarma 1,5 mg cápsulas duras EFG, Nº registro: 76.596
Rivastigmina Stadafarma 3 mg cápsulas duras EFG, Nº registro: 76.597
Rivastigmina Stadafarma 4,5 mg cápsulas duras EFG, Nº registro: 76.598
Rivastigmina Stadafarma 6 mg cápsulas duras EFG, Nº registro: 76.613

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

Fecha de la primera autorización: octubre de 2012.
Fecha de la última renovación: mayo de 2017.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2023.

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