

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivanex Flas 1,5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Rivanex Flas 3 mg comprimidos bucodispersables EFG

Rivanex Flas 4,5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Rivanex Flas 6 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rivanex Flas 1,5 mg comprimidos bucodispersables: Cada comprimido contiene 2,40 mg de rivastigmina hidrogenotartrato equivalente a 1,5 mg de rivastigmina.

Rivanex Flas 3 mg comprimidos bucodispersables: Cada comprimido contiene 4,80 mg de rivastigmina hidrogenotartrato equivalente a 3 mg de rivastigmina.

Rivanex Flas 4,5 mg comprimidos bucodispersables: Cada comprimido contiene 7,20 mg de rivastigmina hidrogenotartrato equivalente a 4,5 mg de rivastigmina.

Rivanex Flas 6 mg comprimidos bucodispersables: Cada comprimido contiene 9 mg de rivastigmina hidrogenotartrato equivalente a 6 mg de rivastigmina.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Rivanex Flas 1,5 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color amarillo no ranurados.

Rivanex Flas 3 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color naranja con ranura por una de sus caras. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Rivanex Flas 4,5 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color rosa no ranurados.

Rivanex Flas 6 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos redondos de color rojo con ranura or una de sus caras. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

## 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales.

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

### Posología

Rivanex Flas debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. El comprimido debe situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo con o sin agua, conforme prefiera el paciente. También pueden tragarse enteros con agua.

### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

### Determinación de la dosis

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

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

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. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.4)

### Población pediátrica

Rivanex Flas no debe utilizarse en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves 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.

Han habido notificaciones post-comercialización raras en 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).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

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

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.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Rivanex Flas 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, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas 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 medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

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 sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario en ratas y conejos, excepto con dosis que inducen toxicidad materna.

#### 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, Rivanex Flas puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de Rivanex Flas 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 1:**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
No conocida	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión

Muy raras	Alucinaciones
No conocida	Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
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)
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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
No conocida	Algunos casos de vómitos severos se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson
Frecuentes	Bradinesia
Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo auriculo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	



No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Caídas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha parkinsoniana

La siguiente reacción adversa adicional se ha observado en un estudio con pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Rivastigmina parches transdérmicos: agitación (frecuente).

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

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>Rivastigmina n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
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)
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: [www.notificaRAM.es](http://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: 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 inhibitor 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 (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 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**

<b>Pacientes con Respuesta Clínicamente Significativa (%)</b>				
<b>Medida de Respuesta</b>	<b>Intención de tratar</b>		<b>Última Observación Realizada</b>	
	<b>Rivastigmina 6 –12 mg N=473</b>	<b>Placebo N=472</b>	<b>Rivastigmina 6 –12 mg N=379</b>	<b>Placebo N=444</b>
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*	<b>6</b>	12**	<b>6</b>

\*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
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
<b>Media basal ± DE</b>	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
<b>Cambio medio a las 24 semanas ± DE</b>	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
<b>Diferencia ajustada por tratamiento</b>	2,88 <sup>1</sup>		n/a	
<b>Valor p vs placebo</b>	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
<b>Media basal ± DE</b>	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
<b>Cambio medio a las 24 semanas ± DE</b>	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
<b>Diferencia ajustada por tratamiento</b>	3,54 <sup>1</sup>		n/a	
<b>Valor p vs placebo</b>	<0,001 <sup>1</sup>		0,001 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

<sup>2</sup> 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
	<b>Pacientes con alucinaciones visuales</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones visuales</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
<b>Media basal ± DE</b>	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
<b>Cambio medio a las 24 semanas ± DE</b>	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
<b>Diferencia ajustada por tratamiento</b>	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	

<b>Valor p vs placebo</b>	<0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
<b>Media basal ± DE</b>	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
<b>Cambio medio a las 24 semanas ± DE</b>	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
<b>Diferencia ajustada por tratamiento</b>	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
<b>Valor p vs placebo</b>	<0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> 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 Rivonex Flas en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es 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 alimento 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 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 <sup>14</sup>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.

### Población 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 C max y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C max y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

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

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

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis 10 4 veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo.

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**

Aspartamo (E951)

Dextratos hidratados

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Aroma de naranja

Estearato magnésico

Oxido de hierro amarillo (E172) (dosis de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg)

Oxido de hierro rojo (E172) (dosis de 3 mg, 4,5 mg y 6 mg)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de Al-Poliamida/Al/PVC

Rivanex Flas 1,5 mg comprimidos bucodispersables EFG: Envase de 28 comprimidos

Rivanex Flas 3 mg comprimidos bucodispersables EFG: Envase de 56 y 112 comprimidos

Rivanex Flas 4,5 mg comprimidos bucodispersables EFG: Envase de 56 y 112 comprimidos

Rivanex Flas 6 mg comprimidos bucodispersables EFG: Envase de 56 y 112 comprimidos

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

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona – España

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

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

Noviembre 2014

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