

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina NORMON 2 mg/ml solución oral EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Rivastigmina NORMON solución oral contiene hidrogenotartato de rivastigmina, correspondiente a 2 mg de rivastigmina base.

Excipientes: sodio 0,1 mg (0,004mmol)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Rivastigmina NORMON 2 mg/ml solución oral es transparente, amarilla.

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 NORMON 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. Puede tomarse directamente de la jeringa.

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 cómo mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 mg 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:

Rivastigmina NORMON no está recomendada para su uso 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 alguno de los excipientes 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 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.

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 presenta 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 hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

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 predisuestos 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 predisuestos 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.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos colinomiméticos y puede interferir con la actividad de medicaciones anticolinérgicas.

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

4.6.1 Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para rivastigmina. No se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embriofetal en ratas y conejos, excepto a dosis relacionadas con la toxicidad materna. En estudios peri/postnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

4.6.2 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 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 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

<p>Infecciones e infestaciones</p> <p>Muy raras</p>	<p>Infeción urinaria</p>
<p>Trastornos psiquiátricos</p> <p>Frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Muy raras</p>	<p>Pesadillas</p> <p>Agitación</p> <p>Confusión</p> <p>Insomnio</p> <p>Depresión</p> <p>Alucinaciones</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso</p> <p>Muy frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Raras</p> <p>Muy raras</p>	<p>Mareos</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Somnolencia</p> <p>Temblores</p> <p>Síncope</p> <p>Crisis epilépticas</p> <p>Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)</p>
<p>Trastornos cardíacos</p>	

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 No conocida	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos 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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con Exelon parches transdérmicos: ansiedad, delirio, pirexia (frecuente).

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon.

Tabla 2

Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Insomnio Ansiedad Intranquilidad
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 Distonia
Trastornos cardíacos	

Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Bradicardia Fribilación auricular Bloqueo aurículo-ventricular
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal y dispepsia 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 Frecuentes	Anorexia Deshidratación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Frecuentes	Fatiga y astenia Transtorno de la marcha

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con Exelon 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	Exelon 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)
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

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 cardiaca 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 aproximadamente 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aproximadamente 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosis sintomática 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 butilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el 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.

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

semanas \pm DE		
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 ¹	n/a
Valor p vs placebo	< 0,001 ¹	< 0,001 ²

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

²Se 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 \pm DE	25,4 \pm 9,9	27,4 \pm 10,4	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas \pm DE	1,0 \pm 9,2	- 2,1 \pm 8,3	2,6 \pm 7,6	0,1 \pm 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 \pm DE	32,6 \pm 10,4	33,7 \pm 10,3	20,6 \pm 7,9	20,7 \pm 7,9
Cambio medio a las 24 semanas \pm DE	2,6 \pm 9,4	- 1,8 \pm 7,2	1,9 \pm 7,7	- 0,2 \pm 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valor p vs placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ANCOVA 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

5.2.1 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 aproximadamente 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aproximadamente del 36% \pm 13%. La administración de solución oral de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (tmax) en 74 minutos, disminuye la Cmax en un 43% y aumenta el AUC en aproximadamente un 9%.

5.2.2 Distribución

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

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aproximadamente 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 aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

5.2.4 Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con ¹⁴C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

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 aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

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 de sodio (E-211), ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (para ajuste de pH), colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E-104) y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Rivastigmina NORMON 2 mg/ml solución oral deberá usarse en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. No refrigerar o congelar.

Mantener en posición vertical.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La solución oral se acondiciona en un frasco conteniendo 120 ml, con cápsula, obturador gotero y 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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 71913

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

Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina NORMON 1,5 mg cápsulas duras EFG.

Rivastigmina NORMON 3 mg cápsulas duras EFG.

Rivastigmina NORMON 4,5 mg cápsulas duras EFG.

Rivastigmina NORMON 6 mg cápsulas duras EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Rivastigmina NORMON 1,5 mg contiene 2,4 mg de rivastigmina hidrogenotratrato correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de de Rivastigmina NORMON 3 mg contiene 4,8 mg de rivastigmina hidrogenotratrato correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de de Rivastigmina NORMON 4,5 mg contiene 7,2 mg de rivastigmina hidrogenotratrato correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de de Rivastigmina NORMON 6 mg contiene 9,6 mg de de rivastigmina hidrogenotratrato correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Rivastigmina NORMON 1,5 mg: Cápsula dura nº2 con la tapa y el cuerpo de color amarillo, que contiene un polvo blanco o casi blanco.

Rivastigmina NORMON 3 mg: Cápsula dura nº2 con la tapa y el cuerpo de color naranja, que contiene un polvo blanco o casi blanco.

Rivastigmina NORMON 4,5 mg: Cápsula dura nº2 con la tapa y el cuerpo de color marrón, que contiene un polvo blanco o casi blanco.

Rivastigmina NORMON 6 mg: Cápsula dura nº2 con la tapa naranja y el cuerpo de color marrón, que contiene un polvo blanco o casi blanco.

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 medicamento por parte del paciente.

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

Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

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, éstos 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 (ver secciones 4.4 y 5.2). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Niños

La rivastigmina no está recomendada para uso en niños.

4.3 Contraindicaciones

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

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 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.

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 presenta un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes (ver secciones 4.5 y 4.8).

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, 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, 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

4.6.1 Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para rivastigmina. No se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embriofetal 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.

4.6.2 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.

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 lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

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

4.8 Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes No conocida	Anorexia Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocidas	Pesadillas Agitación Confusión Ansiedad Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Convulsiones Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos Raras Muy raras No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea

Frecuentes Raras Muy raras Muy raras No conocida	Dolor abdominal y dispepsia Úlcera gástrica y duodenal Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes No conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Raras No conocidas	Hiperhidrosis Rash Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga y astenia Malestar Caídas
Exploraciones complementarias Frecuentes	Pérdida de peso

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con rivastigmina parches transdérmicos: delirio, pirexia (frecuente).

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina.

Tabla 2

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes	Rigidez muscular
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes No conocida	Insomnio Ansiedad Intranquilidad Agresividad
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 Distonia
Trastornos cardíacos Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes No conocida	Bradicardia Fribilación auricular Bloqueo aurículo-ventricular Síndrome del nodo sinusal
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes	Náuseas Vómitos

Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Diarrea Dolor abdominal y dispepsia Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes Frecuentes	Anorexia Deshidratación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Frecuentes	Fatiga y astenia Transtorno 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)
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

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 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: 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 (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 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	
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	ADCS-Cog Rivastigmina	ADCS-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	
Valor p vs placebo	<0,002 ¹		0,0015 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	
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

5.2.1 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% \pm 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%.

5.2.2 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.

5.2.3 Metabolismo o 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.

5.2.4 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.

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 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

La cápsulas de Rivastigmina NORMON contienen: Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio y sílice coloidal.

La cápsula de Rivastigmina NORMON 1,5 mg está compuesta de: gelatina, dióxido de titanio (E-171) y óxido de hierro amarillo (E-172).

Las cápsulas de Rivastigmina NORMON 3 mg, Rivastigmina NORMON 4,5 mg y Rivastigmina NORMON 6 mg está compuesta de: gelatina, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172) y óxido de hierro rojo (E-172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

El periodo de validez para Rivastigmina NORMON 1,5 mg, Rivastigmina NORMON 3 mg y Rivastigmina NORMON 4,5 mg es de 36 meses.

El periodo de validez para Rivastigmina NORMON 6 mg, es de 30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rivastigmina NORMON 1,5 mg se acondiciona en blisters de Aluminio/PVC o de Aluminio/PVC/PVDC-60 y se presenta en envases conteniendo 56 o 112 cápsulas.

Rivastigmina NORMON 3 mg se acondiciona en blisters de Aluminio/PVC o de Aluminio/PVC/PVDC-60 y se presenta en envases conteniendo 56 o 112 cápsulas.

Rivastigmina NORMON 4,5 mg se acondiciona en blisters de Aluminio/PVC o de Aluminio/PVC/PVDC-60 y se presenta en envases conteniendo 56 o 112 cápsulas.

Rivastigmina NORMON 6 mg se acondiciona en blisters de Aluminio/PVC o de Aluminio/PVC/PVDC-60 y se presenta en envases conteniendo 56 o 112 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo,6
28760 – Tres Cantos
Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016