

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 4,15 cm² contiene 7,17 mg de rivastigmina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Parches rectangulares, de aproximadamente 2,5 cm por 1,8 cm, con las esquinas redondeadas. Cada parche se compone de una combinación de una lámina protectora formada por dos hojas, transparente y extraíble, una capa funcional con una matriz que contiene el fármaco y el adhesivo y una capa externa protectora. La capa externa es de transparente a translúcida y está marcada con "R5" como patrón repetido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Parches transdérmicos	Tasa de liberación <i>in vivo</i> de rivastigmina en 24 h
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Actualmente no se dispone de autorización de comercialización para Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h parches transdérmicos, aunque otros Laboratorios Titulares pueden tener esta presentación.

Dosis inicial

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

Dosis de mantenimiento

Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, la dosis de 4,6 mg/24 h puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis

efectiva recomendada y que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

Escalado de dosis

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

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

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

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina (ver sección 5.2.), los pacientes en tratamiento con cápsulas o solución oral de rivastigmina pueden cambiarse a Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos como se indica a continuación:

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

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

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

Poblaciones especiales

- Población pediátrica: Rivastigmina 3M Health Care Ltd. no debe utilizarse en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: Se debe tener especial atención en la titulación a dosis superiores a la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg (ver sección 4.4). Estos pacientes pueden experimentar más reacciones adversas y tiene más probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes, como se ha observado en las formas orales, 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 hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).
- Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes, como se ha observado en las formas orales, 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 clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con los parches transdérmicos de rivastigmina han llevado a reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y, raramente, pueden tener consecuencias fatales (ver sección 4.9). La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de las importantes instrucciones de administración de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos (ver sección 4.2).

Trastornos gastrointestinales

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

asociarse con consecuencias graves.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos debe monitorizarse el peso del paciente.

Otras reacciones adversas

Se recomienda precaución al recetar Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico:

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

Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación

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

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (p. ej. eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente en 48 horas tras la retirada del 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 sólo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Otras advertencias y precauciones

La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos (ver sección 5.3). Después de retirar el parche, se deben lavar las manos con jabón y agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se deben lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

Poblaciones especiales

- Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa (ver sección 4.2.). Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de

- mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.
- Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2. y 5.2.). En estos pacientes se debe considerar el uso de los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h tanto como dosis inicial como dosis **máxima**.
 - Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2. y 5.2.). En estos pacientes se debe considerar el uso de los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h tanto como dosis inicial como dosis máxima.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos.

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas, y además podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la 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 de toxicidad peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho 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 para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas en el lugar de la aplicación de leves a moderados) son las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas registradas en 854 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24-48 semanas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y comparador activo, y a partir de los datos postcomercialización.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresividad
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope, mareo
Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotora
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica, reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes	Incontinencia urinaria
------------	------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. eritema prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Rara	Caídas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardíaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente. Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con parches transdérmicos de rivastigmina de 13,3 mg/24 h que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con cápsulas y solución oral de rivastigmina, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación de la piel

En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración, las reacciones cutáneas se evaluaron en cada visita utilizando una escala de medida de la irritación cutánea que valora el grado de gravedad de los siguientes síntomas en el lugar de administración: eritema, edema, descamación, fisuras, prurito y dolor/picor/ardor. El síntoma más frecuentemente observado fue el eritema que desaparece a las 24 horas en la mayoría de los pacientes. En el ensayo doble ciego de 24 semanas, los síntomas más frecuentes (escala de irritación cutánea) con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron eritema muy leve (21,8%), leve (12,5%) o moderado (6,5%) y prurito muy leve (11,9%), leve (7,3%) o moderado (5,0%). Los síntomas graves más frecuentes con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron prurito (1,7%) y eritema (1,1%). La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de administración y sólo causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h parche transdérmico.

En un ensayo clínico controlado con activo de 48 semanas de duración los casos de irritación cutánea fueron recogidos como reacciones adversas notificadas por los pacientes o cuidadores. Los casos de irritación cutánea que fueron notificados más frecuentemente durante las primeras 24 semanas del periodo doble ciego con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos y rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron, respectivamente, eritema en el lugar de administración (5,7% frente a 4,6%) y prurito en el lugar administración (3,6% frente a 2,8%). Los porcentajes disminuyeron en ambos grupos de tratamiento con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos y rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos con el tiempo (>24 semanas): eritema en el lugar de la administración (0,8% frente a 1,6%) y prurito en el lugar de la administración (0,4% frente a 1,2%), respectivamente. El prurito en el lugar de administración llevó a la discontinuación en 1,1% de los pacientes de cada uno de los grupos de tratamiento durante el total de la fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas. Las reacciones en el lugar de administración fueron mayoritariamente leves a moderadas en gravedad y fueron clasificadas como graves en menos del 2% de los pacientes.

Debido a la diferencia de los métodos utilizados para recoger el índice de casos de irritación cutánea, no se puede hacer una comparación directa en cada uno de estos estudios.

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 nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En la mayoría de los casos, la sobredosis accidental de rivastigmina por vía oral no se ha asociado con signos o síntomas clínicos, y en casi todos los casos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. En los casos sintomáticos, se produjeron náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al efecto vagotónico conocido de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, pueden producirse también bradicardia y/o síncope. En un caso de ingestión de 46 mg de rivastigmina, tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas. Durante la fase de post-comercialización se ha notificado sobredosis con parches transdérmicos de rivastigmina como resultado del mal uso/errores en la dosificación (administración de múltiples parches al mismo tiempo). Los síntomas típicos notificados entre estos casos son similares a los vistos en los casos de sobredosis asociada con las formulaciones orales de rivastigmina.

Tratamiento

Como la semivida de eliminación plasmática de la rivastigmina es de aproximadamente 3,4 horas y la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es de aproximadamente 9 horas, en caso de sobredosificación asintomática se recomienda retirar inmediatamente cualquier parche transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. y no utilizar ninguno nuevo durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, debe considerarse el uso de antieméticos. Debe efectuarse el tratamiento sintomático de otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, y elegir las dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

La rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, cuya función es facilitar la neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, la rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia de Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un enlace covalente, dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En voluntarios sanos jóvenes, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibidor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina oral en pacientes con Alzheimer era dosis-dependiente hasta 6 mg BID, la dosis más alta ensayada. La inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa en el LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina oral fue similar a la inhibición de la actividad de la AChE.

Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer

Se ha demostrado la eficacia de los parches transdérmicos de rivastigmina en demencia de Alzheimer en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta y en

un estudio comparativo doble ciego de 48 semanas de duración.

Estudio controlado con placebo de 24 semanas

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

Tabla 2

	Rivastigmina parches transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmina cápsulas 12 mg/día N = 256	Placebo N = 282
Población ITT-LOCF			
ADAS-Cog			
Media basal ± DE	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Cambio medio a las 24 semanas 24 ± DE	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor p <i>versus</i> placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Puntuación media ± DE	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valor p <i>versus</i> placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Media basal ± DE	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Cambio medio a las 24 semanas 24 ± DE	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor p <i>versus</i> placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 *versus* placebo

ITT: intención de tratar; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

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

² Basado en el test de CMH (*van Elteren test*) con bloques por países. Puntuaciones ADCS-CGIC <4 indican mejora.

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

Tabla 3

	Pacientes con una respuesta clínicamente significativa (%)		
	Rivastigmina parches transdérmicos 9,5 mg/24 h	Rivastigmina cápsulas 12 mg/día	Placebo

Población ITT-LOCF	N = 251	N = 256	N = 282
Mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valor p versus placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 versus placebo

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

Estudio con comparador activo de 48 semanas

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con comparador activo tenían una puntuación basal en el MMSE de 10-24. El estudio fue diseñado para comparar la eficacia de los parches transdérmicos de 13,3 mg/24 h frente al parche transdérmico de 9,5 mg/24 h durante una fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que demostraron un declive funcional y cognitivo después de una fase de tratamiento abierto de 24-48 semanas mientras estaban en tratamiento con una dosis de mantenimiento con el parche transdérmico de 9,5 mg/24 h. El declive funcional fue evaluado por el investigador y el declive cognitivo fue definido como una disminución en la puntuación MMSE >2 puntos desde la visita previa o una disminución >3 puntos desde el inicio. La eficacia se estableció por el uso de ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento) y el ADCS-IADL (Impresión Clínica Global de Cambio del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer, Actividades Instrumentales de la Vida Diaria), que evalúan las actividades instrumentales que incluyen el mantenimiento de las finanzas, preparación de la comida, hacer la compra, capacidad de orientación en los alrededores, capacidad de permanecer sin vigilancia. Los resultados a las 48 semanas obtenidos con estas dos herramientas de valoración se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Población/Visita		Rivastigmina 13,3 mg/24 h N = 265		Rivastigmina 9,5 mg/24 h N = 271		Rivastigmina 13,3 mg/24 h		Rivastigmina 9,5 mg/24 h		
		n	Media	n	Media	DLS M	95% IC	Valor p		
ADAS-Cog										
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9					
	DB- Valor semana 48	264	38,5	268	39,7					
	Cambio	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227		
ADCS-IADL										
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8					
	Semana 48	265	23,1	271	19,6					
	Cambio	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*		

IC – intervalo de confianza.

DLSM – Diferencia de los mínimos cuadrados promedio.

LOCF – Extrapolación de los datos de la última observación disponible.

Puntuaciones ADAS-cog: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en Rivastigmina 13,3 mg/24 h comparado con Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

Puntuaciones ADCS-AIDL: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en Rivastigmina 13,3 mg/24 h comparado con Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

N es el número de pacientes con una evaluación al inicio (última evaluación en la fase abierta inicial) y como mínimo 1 evaluación posterior (para LOCF).

DLSM, 95% IC, y el valor-p se basan en un modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) modelo ajustado por país y puntuación inicial de ADAS-cog.

* p<0,05

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de rivastigmina a partir de parches transdérmicos de rivastigmina es lenta. Tras la primera dosis, se alcanzaron concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1 hora. La C_{max} se alcanzó a las 10-16 horas. Tras alcanzar el máximo, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante el intervalo de administración de 24 horas. A dosis múltiples (como sucede en el estado estacionario), tras la sustitución del parche transdérmico anterior por el nuevo, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante unos 40 minutos de media hasta que la absorción del nuevo parche transdérmico vuelve a ser más rápida que la eliminación y los niveles plasmáticos comienzan de nuevo a aumentar, alcanzando nuevamente el máximo aproximadamente a las 8 horas. En el estado estacionario las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las pico, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, con la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas. Aunque el efecto es menos pronunciado que con la formulación oral, la exposición de rivastigmina (C_{max} y AUC) aumentó más que proporcionalmente en un factor de 2,6 y 4,9 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h y a 13,3 mg/24 h, respectivamente. El índice de fluctuación (IF), medida de la diferencia relativa entre las concentraciones pico y valle ($[C_{max}-C_{min}]/C_{media}$), fue de 0,58 para rivastigmina 4,6 mg/24 h parches transdérmicos, 0,77 para rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos y 0,72 para rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos, demostrándose, por tanto, una fluctuación mucho menor entre las concentraciones valle y pico que con la formulación oral (IF = 3,96 (6 mg/día) y 4,15 (12 mg/día)).

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

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

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

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

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

Distribución

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

Biotransformación

La rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche transdérmico. La velocidad de absorción es un factor limitante de la eliminación (cinética *flip-flop*), lo que explica la $t_{1/2}$ más larga con el parche transdérmico (3,4 h) que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 h). La vía principal del metabolismo de rivastigmina es la hidrólisis mediada por la colinesterasa, dando lugar al metabolito NAP226-90. *In vitro* este metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Según 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 la rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg, que es consistente con la farmacocinética no lineal de rivastigmina, con incrementos más que proporcionales a la dosis, debido a la saturación de su eliminación.

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

Eliminación

Se han detectado trazas de rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. Tras la administración oral de rivastigmina marcada con ^{14}C , la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por heces.

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia hepática. Tras la administración oral de rivastigmina, el valor de la C_{max} fue aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC aumentó a más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia renal. Tras la administración oral de rivastigmina, los valores de C_{max} y AUC aumentaron a más del doble en pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal moderada, en comparación con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C_{max} y AUC de rivastigmina en pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Los parches transdérmicos de rivastigmina no presentaron fototoxicidad. En algunos estudios de toxicidad dermatológica, se observó un leve efecto irritante en la piel de animales de laboratorio, incluidos los controles. Esto podría sugerir un potencial de los parches transdérmicos de rivastigmina para inducir eritemas leves en pacientes. Cuando se administró en ojos de conejos en estudios primarios de irritación ocular, la rivastigmina causó enrojecimiento e inflamación de la conjuntiva, opacidad corneal y miosis que persistió durante 7 días. En consecuencia, tanto el paciente como su cuidador deben evitar el contacto con los ojos tras manipular el parche (ver sección 4.4.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lámina externa:

- Poliéster y acetato de etilvinilo

Matriz adhesiva con medicamento:

- Adhesivo de copolímero de acrilato
- Miristato de isopropilo

Lámina de liberación:

- Poliéster

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres termosellados fabricados con un laminado de papel/aluminio/copolímero de acrilonitrilo-metacrilato. Cada sobre contiene un parche transdérmico.

Se encuentran disponibles en envases que contienen 7, 30, 60 y 90 sobres.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

La eliminación de parches transdérmicos utilizados o no utilizados se realizará de acuerdo con las normativas locales o devuelto a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h parche transdérmico EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 8,3 cm² contiene 14,33 mg de rivastigmina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Parches rectangulares, de aproximadamente 3,5 cm por 2,6 cm, con las esquinas redondeadas. Cada parche se compone de una combinación de una lámina protectora formada por dos hojas, transparente y extraíble, una capa funcional con una matriz que contiene el fármaco y el adhesivo y una capa externa protectora. La capa externa es de transparente a translúcida y está marcada con "R10" como patrón repetido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Parches transdérmicos	Tasa de liberación <i>in vivo</i> de rivastigmina en 24 h
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Actualmente no se dispone de autorización de comercialización para Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24 h parches transdérmicos, aunque otros Laboratorios Titulares pueden tener esta presentación.

Dosis inicial

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

Dosis de mantenimiento

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

terapéutico.

Escalado de dosis

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

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

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

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina (ver sección 5.2.), los pacientes en tratamiento con cápsulas o solución oral de rivastigmina pueden cambiarse a Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos como se indica a continuación:

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

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

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

Poblaciones especiales

- Población pediátrica: Rivastigmina 3M Health Care Ltd. no debe utilizarse en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: Se debe tener especial atención en la titulación a dosis superiores a la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg (ver sección 4.4). Estos pacientes pueden experimentar más reacciones adversas y tiene más probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes, como se ha observado en las formas orales, 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 hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).
- Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes, como se ha observado en las formas orales, 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 clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con los parches transdérmicos de rivastigmina han llevado a reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y, raramente, pueden tener consecuencias fatales (ver sección 4.9). La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de las importantes instrucciones de administración de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos (ver sección 4.2).

Trastornos gastrointestinales

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

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos debe monitorizarse el peso del paciente.

Otras reacciones adversas

Se recomienda precaución al recetar Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico:

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

Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación

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

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (p. ej. eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente en 48 horas tras la retirada del 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 sólo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Otras advertencias y precauciones

La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos (ver sección 5.3). Después de retirar el parche, se deben lavar las manos con jabón y agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se deben lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

Poblaciones especiales

- Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa (ver sección 4.2.). Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.

- Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2. y 5.2.). En estos pacientes se debe considerar el uso de los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h tanto como dosis inicial como dosis **máxima**.
- Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2. y 5.2.). En estos pacientes se debe considerar el uso de los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h tanto como dosis inicial como dosis máxima.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos.

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas, y además podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la 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 de toxicidad peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho 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 para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas en el lugar de la aplicación de leves a moderados) son las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas registradas en 854 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24-48 semanas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y comparador activo, y a partir de los datos postcomercialización.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresividad
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope, mareo
Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotora
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica, reacciones de hipersensibilidad diseminadas de la piel
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. eritema prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Rara	Caídas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardíaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente. Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con parches transdérmicos de rivastigmina de 13,3 mg/24 h que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con cápsulas y solución oral de rivastigmina, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación de la piel

En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas de duración, las reacciones cutáneas se evaluaron en cada visita utilizando una escala de medida de la irritación cutánea que valora el grado de gravedad de los siguientes síntomas en el lugar de administración: eritema, edema, descamación, fisuras, prurito y dolor/picor/ardor. El síntoma más frecuentemente observado fue el eritema que desaparece a las 24 horas en la mayoría de los pacientes. En el ensayo doble ciego de 24 semanas, los síntomas más frecuentes (escala de irritación cutánea) con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron eritema muy leve (21,8%), leve (12,5%) o moderado (6,5%) y prurito muy leve (11,9%), leve (7,3%) o moderado (5,0%). Los síntomas graves más frecuentes con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron prurito (1,7%) y eritema (1,1%). La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de administración y sólo causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h parche transdérmico.

En un ensayo clínico controlado con activo de 48 semanas de duración los casos de irritación cutánea fueron recogidos como reacciones adversas notificadas por los pacientes o cuidadores. Los casos de irritación cutánea que fueron notificados más frecuentemente durante las primeras 24 semanas del periodo doble ciego con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos y rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron, respectivamente, eritema en el lugar de administración (5,7% frente a 4,6%) y prurito en el lugar administración (3,6% frente a 2,8%). Los porcentajes disminuyeron en ambos grupos de tratamiento con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos y rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos con el tiempo (>24 semanas): eritema en el lugar de la administración (0,8% frente a 1,6%) y prurito en el lugar de la administración (0,4% frente a 1,2%), respectivamente. El prurito en el lugar de administración llevó a la discontinuación en 1,1% de los pacientes de cada uno de los grupos de tratamiento durante el total de la fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas. Las reacciones en el lugar de administración fueron mayoritariamente leves a moderadas en gravedad y fueron clasificadas como graves en menos del 2% de los pacientes.

Debido a la diferencia de los métodos utilizados para recoger el índice de casos de irritación cutánea, no se puede hacer una comparación directa en cada uno de estos estudios.

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 nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En la mayoría de los casos, la sobredosis accidental de rivastigmina por vía oral no se ha asociado con signos o síntomas clínicos, y en casi todos los casos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. En los casos sintomáticos, se produjeron náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al efecto vagotónico conocido de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, pueden producirse también bradicardia y/o síncope. En un caso de ingestión de 46 mg de rivastigmina, tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas. Durante la fase de post-comercialización se ha notificado sobredosis con parches transdérmicos de rivastigmina como resultado del mal uso/errores en la dosificación (administración de múltiples parches al mismo tiempo). Los síntomas típicos notificados entre estos casos son similares a los vistos en los casos de sobredosis asociada con las formulaciones orales de rivastigmina.

Tratamiento

Como la semivida de eliminación plasmática de la rivastigmina es de aproximadamente 3,4 horas y la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es de aproximadamente 9 horas, en caso de sobredosificación asintomática se recomienda retirar inmediatamente cualquier parche transdérmico de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. y no utilizar ninguno nuevo durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, debe considerarse el uso de antieméticos. Debe efectuarse el tratamiento sintomático de otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, y elegir las dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

La rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, cuya función es facilitar la neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, la rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia de Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un enlace covalente, dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En voluntarios sanos jóvenes, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitorio máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina oral en pacientes con Alzheimer era dosis-dependiente hasta 6 mg BID, la dosis más alta ensayada. La inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa en el LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina oral fue similar a la inhibición de la actividad de la AChE.

Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer

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

Estudio controlado con placebo de 24 semanas

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

Tabla 2

	Rivastigmina parches transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmina cápsulas 12 mg/día N = 256	Placebo N = 282
Población ITT-LOCF			
ADAS-Cog			
Media basal ± DE	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Cambio medio a las 24 semanas 24 ± DE	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor p <i>versus</i> placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Puntuación media ± DE	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valor p <i>versus</i> placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Media basal ± DE	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Cambio medio a las 24 semanas 24 ± DE	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor p <i>versus</i> placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p<0,05 *versus* placebo

ITT: intención de tratar; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

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

² Basado en el test de CMH (*van Elteren test*) con bloques por países. Puntuaciones ADCS-CGIC <4 indican mejora.

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

Tabla 3

	Pacientes con una respuesta clínicamente significativa (%)		
	Rivastigmina parches transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251	Rivastigmina cápsulas 12 mg/día N = 256	Placebo N = 282
Población ITT-LOCF			
Mejora de al menos 4 puntos	17,4	19,0	10,5

en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL			
Valor p <i>versus</i> placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 *versus* placebo

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

Estudio con comparador activo de 48 semanas

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con comparador activo tenían una puntuación basal en el MMSE de 10-24. El estudio fue diseñado para comparar la eficacia de los parches transdérmicos de 13,3 mg/24 h frente al parche transdérmico de 9,5 mg/24 h durante una fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que demostraron un declive funcional y cognitivo después de una fase de tratamiento abierto de 24-48 semanas mientras estaban en tratamiento con una dosis de mantenimiento con el parche transdérmico de 9,5 mg/24 h. El declive funcional fue evaluado por el investigador y el declive cognitivo fue definido como una disminución en la puntuación MMSE >2 puntos desde la visita previa o una disminución >3 puntos desde el inicio. La eficacia se estableció por el uso de ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento) y el ADCS-IADL (Impresión Clínica Global de Cambio del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer, Actividades Instrumentales de la Vida Diaria), que evalúan las actividades instrumentales que incluyen el mantenimiento de las finanzas, preparación de la comida, hacer la compra, capacidad de orientación en los alrededores, capacidad de permanecer sin vigilancia. Los resultados a las 48 semanas obtenidos con estas dos herramientas de valoración se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Población/Visita		Rivastigmina 13,3 mg/24 h		Rivastigmina 9,5 mg/24 h		Rivastigmina 13,3 mg/24 h		Rivastigmina 9,5 mg/24 h	
		N = 265		N = 271		DLS M		95% IC	
		n	Media	n	Media			Valor p	
ADAS-Cog									
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9				
	DB- semana 48	264	38,5	268	39,7				
	Cambio	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
ADCS-IADL									
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8				
	Semana 48	265	23,1	271	19,6				
	Cambio	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

IC – intervalo de confianza.

DLSM – Diferencia de los mínimos cuadrados promedio.

LOCF – Extrapolación de los datos de la última observación disponible.

Puntuaciones ADAS-cog: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en Rivastigmina 13,3 mg/24 h comparado con Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

Puntuaciones ADCS-AIDL: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en Rivastigmina 13,3 mg/24 h comparado con Rivastigmina 9,5 mg/24 h.

N es el número de pacientes con una evaluación al inicio (última evaluación en la fase abierta inicial) y como mínimo 1 evaluación posterior (para LOCF).

DLSM, 95% IC, y el valor-p se basan en un modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) modelo ajustado por país y puntuación inicial de ADAS-cog.

* p<0,05

resultados de los ensayos realizados con rivastigmina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de rivastigmina a partir de parches transdérmicos de rivastigmina es lenta. Tras la primera dosis, se alcanzaron concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1 hora. La C_{max} se alcanzó a las 10-16 horas. Tras alcanzar el máximo, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante el intervalo de administración de 24 horas. A dosis múltiples (como sucede en el estado estacionario), tras la sustitución del parche transdérmico anterior por el nuevo, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante unos 40 minutos de media hasta que la absorción del nuevo parche transdérmico vuelve a ser más rápida que la eliminación y los niveles plasmáticos comienzan de nuevo a aumentar, alcanzando nuevamente el máximo aproximadamente a las 8 horas. En el estado estacionario las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las pico, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, con la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas. Aunque el efecto es menos pronunciado que con la formulación oral, la exposición de rivastigmina (C_{max} y AUC) aumentó más que proporcionalmente en un factor de 2,6 y 4,9 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h y a 13,3 mg/24 h, respectivamente. El índice de fluctuación (IF), medida de la diferencia relativa entre las concentraciones pico y valle ($(C_{max}-C_{min})/C_{media}$), fue de 0,58 para rivastigmina 4,6 mg/24 h parches transdérmicos, 0,77 para rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos y 0,72 para rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos, demostrándose, por tanto, una fluctuación mucho menor entre las concentraciones valle y pico que con la formulación oral (IF = 3,96 (6 mg/día) y 4,15 (12 mg/día)).

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

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

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

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

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

Distribución

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

Biotransformación

La rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche transdérmico. La velocidad de absorción es un factor limitante de la eliminación (cinética *flip-flop*), lo que explica la $t_{1/2}$ más larga con el parche transdérmico (3,4 h) que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 h). La vía principal del metabolismo de rivastigmina es la hidrólisis mediada por la colinesterasa, dando lugar al metabolito NAP226-90. *In vitro* este metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Según 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 la rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg, que es consistente con la farmacocinética no lineal de rivastigmina, con incrementos más que proporcionales a la dosis, debido a la saturación de su eliminación.

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

Eliminación

Se han detectado trazas de rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. Tras la administración oral de rivastigmina marcada con ^{14}C , la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por heces.

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia hepática. Tras la administración oral de rivastigmina, el valor de la C_{max} fue aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC aumentó a más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia renal. Tras la administración oral de rivastigmina, los valores de C_{max} y AUC aumentaron a más del doble en pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal moderada, en comparación con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C_{max} y AUC de rivastigmina en pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios con administración oral y tópica en ratones y en un estudio en ratas con la dosis máxima tolerada por vía oral. La exposición a rivastigmina y a sus

metabolitos fue aproximadamente equivalente a la exposición en humanos a las dosis más elevadas de rivastigmina cápsulas y parches transdérmicos.

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

Los parches transdérmicos de rivastigmina no presentaron fototoxicidad. En algunos estudios de toxicidad dermatológica, se observó un leve efecto irritante en la piel de animales de laboratorio, incluidos los controles. Esto podría sugerir un potencial de los parches transdérmicos de rivastigmina para inducir eritemas leves en pacientes. Cuando se administró en ojos de conejos en estudios primarios de irritación ocular, la rivastigmina causó enrojecimiento e inflamación de la conjuntiva, opacidad corneal y miosis que persistió durante 7 días. En consecuencia, tanto el paciente como su cuidador deben evitar el contacto con los ojos tras manipular el parche (ver sección 4.4.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lámina externa:

- Poliéster y acetato de etilvinilo

Matriz adhesiva con medicamento:

- Adhesivo de copolímero de acrilato

- Miristato de isopropilo

Lámina de liberación:

- Poliéster

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres termosellados fabricados con un laminado de papel/aluminio/copolímero de acrilonitrilo-metacrilato. Cada sobre contiene un parche transdérmico.

Se encuentran disponibles en envases que contienen 7, 30, 60 y 90 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

La eliminación de parches transdérmicos utilizados o no utilizados se realizará de acuerdo con las normativas locales o devuelto a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/911/005
EU/1/14/911/006
EU/1/14/911/007
EU/1/14/911/008

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

No se exige la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento en el momento de la concesión de la autorización de comercialización. No obstante, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá presentar los correspondientes informes periódicos de seguridad para este medicamento si figura en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgo**

El TAC debe asegurar, después de comentarlo y acordarlo con las Autoridades Nacionales Competentes en cada Estado Miembro donde se comercialice Rivastigmina 3M Health Care Ltd., que en el momento del lanzamiento y después del lanzamiento de los parches transdérmicos, los médicos que se espera que prescriban Rivastigmina 3M Health Care Ltd. sean provistos de un paquete informativo que contenga los siguientes elementos:

- El Resumen de las Características del Producto
- Tarjeta recordatorio para el paciente
- Instrucciones para proporcionar a los pacientes y cuidadores la tarjeta recordatorio para el paciente

La tarjeta recordatorio para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.
- Sólo un parche al día.
- No corte el parche en trozos.
- Presione firmemente el parche contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos.
- Cómo utilizar la tarjeta recordatorio para anotar la aplicación y la retirada del parche.

Medicamento con autorización anudada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico EFG
rivastigmina

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 parche transdérmico de 4,15 cm² contiene 7,17 mg de rivastigmina y libera 4,6 mg/24 h.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene poliéster, acetato de etilvinilo, adhesivo de copolímero de acrilato y miristato de isopropilo.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 parches transdérmicos
30 parches transdérmicos
60 parches transdérmicos
90 parches transdérmicos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía transdérmica.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3M Health Care Ltd.
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/911/001 [7 sobres]
EU/1/14/911/002 [30 sobres]
EU/1/14/911/003 [60 sobres]
EU/1/14/911/004 [90 sobres]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico EFG
rivastigmina
Vía transdérmica.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 parche transdérmico por sobre

6. OTROS

Póngase un parche al día. Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina 3M Health Care Ltd.9,5 mg/24 h parche transdérmico EFG
rivastigmina

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 parche transdérmico de 8,3 cm² contiene 14,33 mg de rivastigmina y libera 9,5 mg/24 h.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene poliéster, acetato de etilvinilo, adhesivo de copolímero de acrilato y miristato de isopropilo.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 parches transdérmicos
30 parches transdérmicos
60 parches transdérmicos
90 parches transdérmicos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía transdérmica.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE

COMERCIALIZACIÓN

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/911/005 [7 sobres]
EU/1/14/911/006 [30 sobres]
EU/1/14/911/007 [60 sobres]
EU/1/14/911/008 [90 sobres]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h parche transdérmico EFG
rivastigmina
Vía transdérmica.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 parche transdérmico por sobre

6. OTROS

Póngase un parche al día. Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: Información para el usuario

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico EFG
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h parche transdérmico EFG
rivastigmina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Rivastigmina 3M Health Care Ltd. y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
3. Cómo usar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rivastigmina 3M Health Care Ltd. y para qué se utiliza

El principio activo de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. es rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles del neurotransmisor acetilcolina (una sustancia que permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas). La rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que rompen la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Bloqueando estas enzimas, Rivastigmina 3M Health Care Ltd. permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, capacidad intelectual y el comportamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

No use Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a un medicamento similar (derivados del carbamato).
- si tiene una reacción de la piel que se extiende más allá del tamaño del parche, si hay una reacción local más intensa (tal como ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si no hay mejoría durante las 48 horas posteriores a la retirada del parche transdérmico.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no utilice Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos.

Advertencia y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.:

- si tiene o ha tenido alguna vez el ritmo cardíaco irregular.
- si tiene o ha tenido alguna vez úlcera de estómago activa.
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar.
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones.
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave.
- si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de líquidos) si los vómitos o la diarrea son prolongados.
- si tiene problemas del hígado (insuficiencia hepática).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha utilizado los parches durante varios días, no se ponga otro sin antes consultarlo con su médico.

Uso en niños y adolescentes

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. no debe utilizarse en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Uso de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Rivastigmina 3M Health Care Ltd. podría interferir con medicamentos anticolinérgicos algunos de los cuales son medicamentos utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales (p.ej. dicyclomina), para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p.ej. amantadina) o para prevenir los mareos por movimiento (p.ej. difenhidramina, escopolamina, o meclizina).

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está utilizando Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos, informe a su médico de que lo está utilizando, ya que puede potenciar excesivamente los efectos de algunos relajantes musculares de la anestesia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, es necesario evaluar los beneficios del uso de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos frente a los posibles efectos adversos para el feto. No se debe utilizar Rivastigmina 3M Health Care Ltd. durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No deberá dar el pecho durante el tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd..

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parches transdérmicos puede causar mareos y confusión grave. Si se siente mareado o confuso no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

3. Cómo usar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto y las indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

IMPORTANTE:

- **Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.**
- **Sólo un parche al día.**
- **No corte el parche en trozos.**
- **Presione firmemente el parche contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos.**

Cómo iniciar el tratamiento

Su médico le indicará la dosis de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico más adecuada en su caso.

- Normalmente se comienza el tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- La dosis diaria habitual recomendada es Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h.
- Lleve sólo un parche de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. al mismo tiempo y sustituya el parche por otro nuevo a las 24 horas.

Durante el tratamiento, su médico podría ajustar la dosis dependiendo de sus necesidades individuales.

Si no ha utilizado los parches durante tres días, no se ponga otro antes de que lo haya consultado a su médico. El tratamiento con parche transdérmico se puede reiniciar a la misma dosis si el tratamiento no se interrumpe durante más de tres días. De lo contrario, su médico le hará reiniciar su tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

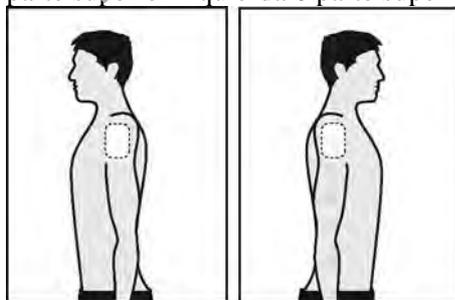
Rivastigmina 3M Health Care Ltd. se puede utilizar con alimentos, bebida y alcohol.

Dónde colocar su Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico

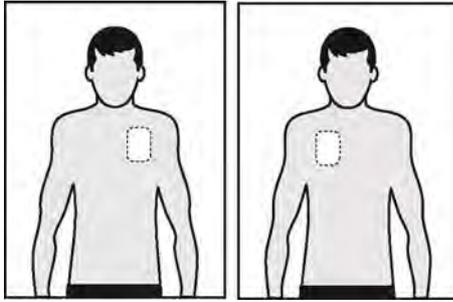
- Antes de ponerse un parche, asegúrese que la piel este limpia, seca y sin pelo, sin polvos, aceite, hidratante o loción que impidan que el parche se pegue bien a la piel, sin cortes, enrojecimientos o irritaciones.
- **Quítese cuidadosamente cualquier parche que lleve antes de ponerse uno nuevo.** El llevar múltiples parches en su cuerpo podría exponerlo a una cantidad excesiva de este medicamento y esto podría ser potencialmente peligroso.
- Póngase **UN** parche al día en **SÓLO UNA** de las posibles zonas que se muestran en los siguientes diagramas:

Cada 24 horas quítese el parche previo antes de ponerse UN parche nuevo en SÓLO UNA de las siguientes zonas posibles.

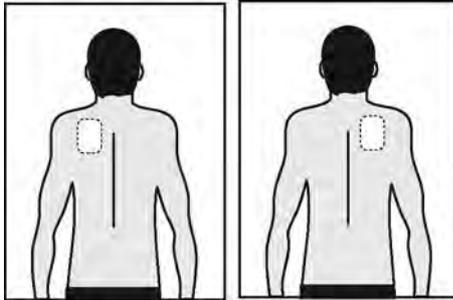
- parte superior izquierda o parte superior derecha del brazo



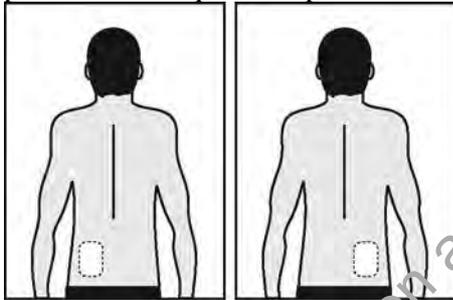
- parte superior izquierda o parte superior derecha del pecho (**evitando los senos en mujeres**)



- parte superior izquierda o parte superior derecha de la espalda



- parte inferior izquierda o parte inferior derecha de la espalda



Cada vez que se cambie el parche, debe quitarse el parche del día anterior antes de ponerse el nuevo parche en un lugar diferente de la piel (por ejemplo un día en el lado derecho del cuerpo y al día siguiente en el lado izquierdo; o un día en la parte de superior del cuerpo y al día siguiente en la parte inferior). Espere al menos 14 días para volver a ponerse un parche nuevo exactamente en la misma área de piel.

Cómo aplicar su Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico

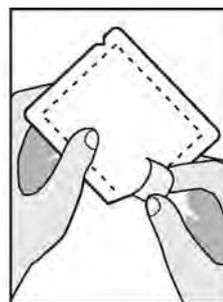
Los parches de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. son de plástico transparente o translúcido y se pegan a la piel. Cada parche se encuentra en un sobre que lo protege hasta que se lo vaya a poner. No abra el sobre ni saque el parche hasta el momento de ponérselo.

Quítese cuidadosamente el parche existente antes de ponerse uno nuevo.

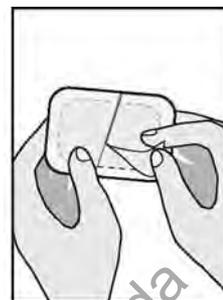
Los pacientes que inician el tratamiento por primera vez y para pacientes que reinician el tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. después de la interrupción del tratamiento, deben empezar por la segunda figura.



- Cada parche se encuentra en un sobre protector individual. Sólo se debe abrir el sobre cuando vaya a ponerse el parche. Abra el sobre por donde se indica y saque el parche del sobre. El sobre se puede abrir por dos sitios.



- Una lámina protectora dividida en dos hojas cubre el lado adhesivo del parche. Quite la primera hoja de la lámina sin tocar con los dedos el lado adhesivo del parche.



- Coloque el lado adhesivo del parche sobre la parte superior o inferior de la espalda o en la parte superior del brazo o en el pecho (evitando los senos en mujeres) y a continuación quite la segunda hoja de la lámina protectora.



- Presione firmemente el parche contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos y asegúrese de que los bordes se han pegado bien.



Si le ayuda, puede escribir sobre el parche, por ejemplo, el día de la semana, con un bolígrafo de punta fina redondeada.

Debe llevar puesto el parche continuamente hasta el momento de cambiarlo por otro nuevo. Cuando se ponga un nuevo parche, puede probar con diferentes zonas para encontrar las que le resulten más cómodas y donde la ropa no roce con el parche.

Cómo quitar su Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico

Tire suavemente de uno de los bordes del parche para despegarlo lentamente de la piel. Si quedan residuos adhesivos sobre la piel, empape el área con agua tibia y jabón suave o utilice aceite de bebé para eliminarlo. No se debe utilizar alcohol u otros líquidos disolventes (quitaesmalte de uñas u otros disolventes).

Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón y agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

¿Puede llevar su Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico cuando se bañe, nade o se exponga al sol?

- El baño, la natación o la ducha no deberían afectar al parche. Asegúrese de que no se despegue parcialmente mientras realice estas actividades.
- No exponga al parche a una fuente de calor externa (p.ej. luz solar excesiva, sauna, solarío) durante periodos de tiempo largos.

Qué hacer si se le cae un parche

Si se le cayera un parche, póngase uno nuevo para el resto de ese día y cámbielo al día siguiente a la hora habitual.

Cuándo y durante cuánto tiempo debe ponerse su Rivastigmina 3M Health Care Ltd. parche transdérmico

- Para beneficiarse de su tratamiento debe ponerse un nuevo parche cada día, preferiblemente a la misma hora.
- Lleve sólo un parche de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. al mismo tiempo y sustituya el parche por otro nuevo a las 24 horas.

Si usa más Rivastigmina 3M Health Care Ltd. del que debe

Si accidentalmente se ha puesto más de un parche, quite todos los parches de la piel e informe de ello a su médico. Es posible que necesite atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente cantidades demasiado altas de Rivastigmina 3M Health Care Ltd. por vía oral han tenido sensación de malestar (náuseas), vómitos, diarrea, tensión alta y alucinaciones. También puede producirse un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

Si olvidó usar Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Si se da cuenta que ha olvidado ponerse un parche, póngaselo inmediatamente. Al día siguiente póngase el siguiente parche a la hora habitual. No se ponga dos parches para compensar el que olvidó.

Si interrumpe el tratamiento con Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

Informe a su médico o farmacéutico si deja de utilizar los parches.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar su tratamiento o cuando su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos desaparecerán lentamente a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

Si advierte alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, quítese el parche e informe inmediatamente a su médico.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Pérdida de apetito
- Sensación de mareo
- Sensación de agitación o adormecimiento
- Incontinencia urinaria (imposibilidad de detener adecuadamente la orina).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Problemas con el ritmo de su corazón tales como ritmo cardíaco lento
- Ver cosas que realmente no existen (alucinaciones)
- Úlcera de estómago
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Hiperactividad (alto nivel de actividad, inquietud)

- Agresividad

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- Caídas

Muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Rigidez de los brazos y piernas
- Temblor en las manos

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica donde se aplicó el parche, tales como ampollas o inflamación de la piel
- Empeoramiento de los signos de enfermedad de Parkinson – tales como temblor, rigidez y dificultad de movimiento
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor de la parte alta del estómago, frecuentemente acompañado de sensación de mareo (náuseas) o mareo (vómitos)
- Ritmo cardíaco rápido o irregular
- Tensión arterial alta
- Crisis epilépticas(convulsiones)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Cambios en los análisis que muestran el funcionamiento de su hígado
- Sensación de inquietud

Si nota alguno de los efectos adversos listados arriba, quítese el parche e informe inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos experimentados con Rivastigmina 3M Health Care Ltd. cápsulas o con la solución oral y que pueden tener lugar con los parches:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Excesiva saliva
- Pérdida de apetito
- Sensación de agitación
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Aumento de la sudoración

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Ritmo cardíaco irregular (p.ej. ritmo cardíaco rápido)
- Dificultad para dormir
- Caídas accidentales

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlcera en el intestino
- Dolor de pecho – causado probablemente por espasmo en el corazón

Muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Tensión arterial alta
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Algunas personas que han estado intensamente mareados (vómitos) han tenido desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No utilizar ningún parche si observa que está dañado o muestra signos de manipulación.
- Tras quitarse un parche, dóblelo por la mitad con el lado adhesivo hacia dentro y presione. Tras introducirlo en el sobre original, al deshacerse del parche asegúrese de que quede fuera del alcance de los niños. Después de quitarse el parche no se toque los ojos, y lávese bien las manos con agua y jabón. Si su basura doméstica se elimina por incineración, puede tirar el parche en la basura de su casa. Si no, lleve los parches utilizados a la farmacia, preferiblemente en el envase original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rivastigmina 3M Health Care Ltd.

- El principio activo es rivastigmina.
 - Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico EFG: Cada parche libera 4,6 mg de rivastigmina en 24 h, mide 4,15 cm² y contiene 7,17 mg de rivastigmina.
 - Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h parche transdérmico EFG: Cada parche libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 h, mide 8,3 cm² y contiene 14,33 mg de rivastigmina.
- Los demás componentes son poliéster, acetato de etilvinilo, adhesivo de copolímero de acrilato y miristato de isopropilo.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los parches transdérmicos son rectangulares con las esquinas redondeadas, de aproximadamente 2,5 cm por 1,8 cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico) o 3,5 cm por 2,6 cm (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h parche transdérmico).

Cada parche se compone de 3 capas: una capa externa, una capa adhesiva que contiene el medicamento y una lámina protectora transparente formada por dos hojas. La capa externa es de transparente a translúcida y está marcada con "R5" (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h parche transdérmico) o "R10" (Rivastigmina 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h parche transdérmico).

Cada sobre contiene un parche transdérmico. Los parches se encuentran disponibles en envases que contienen 7, 30, 60 y 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la Autorización de Comercialización

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP

Reino Unido

Responsables de la fabricación

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Reino Unido
Tel: +44 (0)1509 611611

Fecha de la última revisión del prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada