

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.
Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.
Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.
Cada cápsula contiene hidrogenotratrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color amarillo, con la marca de impresión roja “RIV 1,5 mg” en el cuerpo.

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color naranja, con la marca de impresión roja “RIV 3 mg” en el cuerpo.

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color rojo, con la marca de impresión blanca “RIV 4,5 mg” en el cuerpo.

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa de color rojo y el cuerpo de color naranja, con la marca de impresión roja “RIV 6 mg” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

Posología

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

Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

Determinación de la dosis

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

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Párkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Párkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

Insuficiencia renal y hepática

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

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave; sin embargo, las cápsulas de rivastigmina se pueden utilizar en esta población de pacientes siempre que se realice un seguimiento exhaustivo (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para rivastigmina para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Los parches de rivastigmina pueden causar reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, que suelen ser leves o moderadas. Estas reacciones no indican una sensibilización. No obstante, el uso de parches de rivastigmina puede provocar dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del parche, si hay indicaciones de una reacción local más intensa (ej. eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran considerablemente en 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

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

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

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

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

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

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

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Puede producirse prolongación del intervalo QT del electrocardiograma en pacientes tratados con determinados medicamentos inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Rivastigmina puede causar bradicardia, lo que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc o riesgo más alto de desarrollar torsades de pointes; por ejemplo, en aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a hipotasesia o hipomagnesemia, o con el uso concomitante con fármacos que se sabe inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG) (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Párkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

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

Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Deben seguirse de forma exhaustiva las recomendaciones posológicas para ajustar la dosis según la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y sus posibles efectos aditivos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos aditivos causantes de bradicardia (que pueden dar lugar a síncope) con el uso combinado de diversos beta-bloqueantes (como atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-bloqueantes cardiovasculares se asocien con el mayor riesgo, pero se han recibido notificaciones también en pacientes que usaban otros beta-bloqueantes. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se combina rivastigmina con beta-bloqueantes y además otros fármacos para la bradicardia (p. ej., fármacos antiarrítmicos de clase III, antagonistas de canales del calcio, glucósidos digitálicos, pilocarpina).

Puesto que la bradicardia constituye un factor de riesgo de *torsades de pointes*, se debe actuar con precaución al combinar rivastigmina con medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT o *torsades de pointes* tales como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y además puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG).

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En animales preñados, rivastigmina y/o sus metabolitos cruzaban la placenta. Se desconoce si es el caso en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina en la fertilidad o el comportamiento reproductivo de las ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de rivastigmina en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAM) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y frecuencia MEDRA. Las categorías de frecuencias se han definido utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1

Infecciones e infestaciones Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocida	Agitación Confusión Ansiedad Pesadillas Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras No conocida	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Crisis epilépticas Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Párkinson) Pleurostónos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos Raras Muy raras No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con rivastigmina parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotriz (poco frecuente), eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (frecuencia no conocida).

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson tratados con rivastigmina.

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes Frecuentes	Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes No conocida	Insomnio Ansiedad Intranquilidad Alucinaciones visuales Depresión Agresividad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes No conocida	Temblor Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Enfermedad de Párkinson (empeoramiento) Bradicinesia Discinesias Hipocinesias Rigidez en rueda dentada Distonia Pleurostónos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos Frecuentes	Bradicardia

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

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

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

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas Parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Párkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0

Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha detectado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con intoxicaciones moderadas, tales como miosis, rubefacción, trastornos digestivos que incluyen dolores abdominales, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo y aumento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción y/o defecación involuntarias, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salivar.

En los casos más severos se pueden desarrollar efectos nicotínicos, tales como debilidad muscular, fasciculaciones, crisis epilépticas y parada respiratoria con posible desenlace mortal.

Asimismo, se han dado casos posteriores a la comercialización de mareo, temblores, cefalea, somnolencia, estado confusional, hipertensión, alucinaciones y malestar general.

Tratamiento

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psiconalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

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

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

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

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 4

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson

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

Tabla 5

Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
Población ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,88 ¹		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Población ITT – LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 ¹		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

² Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren

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

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

Tabla 6

Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacientes con alucinaciones visuales		Pacientes sin alucinaciones visuales	
Población ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valor p vs placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)	
Población ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)

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

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

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. Del 36% \pm 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t_{max}) en 90 minutos, disminuye la C_{max} y aumenta el AUC en aprox. Un 30%.

Distribución

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

Biotransformación

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

Según los estudios *in vitro*, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas del citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Eliminación

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

Un análisis farmacocinético poblacional mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n = 75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de cápsulas orales de rivastigmina a dosis de hasta 12 mg/día.

Población de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

Insuficiencia hepática

El valor de la C_{max} de rivastigmina fue aprox. Un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En estudios orales con ratas de ambos sexos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina en cuanto a fertilidad o comportamiento reproductivo de la generación parental o de sus crías.

Se identificó un leve potencial de irritación ocular/de la mucosa de rivastigmina en un estudio en conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg cápsulas duras EFG:

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)

Relleno de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa

- Sílice coloidal anhidra

Tinta de impresión:

- Goma laca
- Óxido de hierro rojo (E172)

Rivastigmina HEXAL 3 mg y 6 mg cápsulas duras EFG:

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)

Relleno de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Sílice coloidal anhidra

Tinta de impresión:

- Goma laca
- Óxido de hierro rojo (E172)

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg cápsulas duras EFG:

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)

Relleno de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Sílice coloidal anhidra

Tinta de impresión:

- Goma laca
- Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Blister de PVC transparente con una lámina azul de recubrimiento con 14 cápsulas. Cada caja contiene 28, 56 o 112 cápsulas.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg cápsulas duras EFG:

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmina HEXAL 3 mg cápsulas duras EFG:

EU/1/09/589/005

EU/1/09/589/006

EU/1/09/589/007

EU/1/09/589/008

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg cápsulas duras EFG:

EU/1/09/589/009

EU/1/09/589/010

EU/1/09/589/011

EU/1/09/589/012

Rivastigmina HEXAL 6 mg cápsulas duras EFG:

EU/1/09/589/013

EU/1/09/589/014

EU/1/09/589/015

EU/1/09/589/016

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

Fecha de la primera autorización: 11/12/2009

Fecha de la primera renovación: 11/07/2014

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>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 2 mg de rivastigmina.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml contiene 1 mg de benzoato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución amarilla transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

Posología

Rivastigmina solución oral debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Rivastigmina solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales.

Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

Determinación de la dosis

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

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Párkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Párkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

Insuficiencia renal y hepática

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

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave; sin embargo, las cápsulas de rivastigmina se pueden utilizar en esta población de pacientes siempre que se realice un seguimiento exhaustivo (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para rivastigmina en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Los parches de rivastigmina pueden causar reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, que suelen ser leves o moderadas. Estas reacciones no indican una sensibilización. No obstante, el uso de parches de rivastigmina puede provocar dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del parche, si hay indicaciones de una reacción local más intensa (ej. eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran considerablemente en 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

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

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

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

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

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

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

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Puede producirse prolongación del intervalo QT del electrocardiograma en pacientes tratados con determinados medicamentos inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Rivastigmina puede causar bradicardia, lo que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc o riesgo más alto de desarrollar torsades de pointes; por ejemplo, en aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a hipopotasesia o hipomagnesemia, o con el uso concomitante con fármacos que se sabe inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG) (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Uno de los excipientes presentes en rivastigmina solución oral es el benzoato sódico. El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Párkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

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

Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.2 y 5.2). Deben seguirse de forma exhaustiva las recomendaciones posológicas para ajustar la dosis según la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

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

Rivastigmina HEXAL contiene sal de ácido benzoico y sodio

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio en cada ml de solución oral.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada ml de solución oral; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y sus posibles efectos aditivos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos aditivos causantes de bradicardia (que pueden dar lugar a síncope) con el uso combinado de diversos beta-bloqueantes (como atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-bloqueantes cardiovasculares se asocien con el mayor riesgo, pero se han recibido notificaciones también en pacientes que usaban otros beta-bloqueantes. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se combina rivastigmina con beta-bloqueantes y además otros fármacos para la bradicardia (p. ej., fármacos antiarrítmicos de clase III, agonistas de canales del calcio, glucósidos digitálicos, pilocarpina).

Puesto que la bradicardia constituye un factor de riesgo para las *torsades de pointes*, se debe actuar con precaución al combinar rivastigmina con medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT o *torsades de pointes* tales como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y además puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG).

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En animales preñados, rivastigmina y/o sus metabolitos cruzaban la placenta. Se desconoce si es el caso en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos de la rivastigmina en la fertilidad o el comportamiento reproductivo de las ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de rivastigmina en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAM) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y frecuencia MEDRA. Las categorías de frecuencias se han definido utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1

Infecciones e infestaciones Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Anorexia Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras No conocida	Agitación Confusión Ansiedad Pesadillas Insomnio Depresión Alucinaciones Agresividad, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras No conocida	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Temblor Síncope Crisis epilépticas Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Párkinson) Pleurostónos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos Raras Muy raras No conocida	Angina de pecho Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia) Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con rivastigmina parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotriz (poco frecuente), eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (frecuencia no conocida).

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson tratados con rivastigmina.

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes Frecuentes	Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes No conocida	Insomnio Ansiedad Intranquilidad Alucinaciones visuales Depresión Agresividad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes No conocida	Temblor Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Enfermedad de Párkinson (empeoramiento) Bradicinesia Discinesias Hipocinesias Rigidez en rueda dentada Distonia Pleurostónos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos Frecuentes	Bradycardia

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

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

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

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas Parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Párkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0

Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha detectado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con intoxicaciones moderadas, tales como miosis, rubefacción, trastornos digestivos que incluyen dolores abdominales, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo y aumento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción y/o defecación involuntarias, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salivar.

En los casos más severos se pueden desarrollar efectos nicotínicos, tales como debilidad muscular, fasciculaciones, crisis epilépticas y parada respiratoria con posible desenlace mortal.

Asimismo, se han dado casos posteriores a la comercialización de mareos, temblores, cefalea, somnolencia, estado confusional, hipertensión, alucinaciones y malestar general.

Tratamiento

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psiconanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

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

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

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

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 4

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson

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

Tabla 5

Demencia asociada a la enfermedad de Párkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmina	ADCS-CGIC Placebo
Población ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,88 ¹		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Población ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 ¹		n/a	
Valor p vs placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

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

² Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren

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

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

Tabla 6

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

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

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

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

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 y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de la rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de solución oral de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t_{max}) en 74 minutos, disminuye la C_{max} en un 43% y aumenta el AUC en aprox. un 9%.

Distribución

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

Biotransformación

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

Según los estudios *in vitro*, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas del citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Eliminación

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

Un análisis farmacocinético poblacional mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n = 75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de cápsulas orales de rivastigmina a dosis de hasta 12 mg/día.

Población de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

Insuficiencia hepática

El valor de la C_{max} de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En estudios orales con ratas de ambos sexos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina en cuanto a fertilidad o comportamiento reproductivo de la generación parental o de sus crías.

Se identificó un leve potencial de irritación ocular/de la mucosa de rivastigmina en un estudio con conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Benzoato sódico (E211)
- Ácido cítrico
- Citrato sódico
- Colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104)
- Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Rivastigmina solución oral deberá usarse en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Mantener en posición vertical.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar Tipo III con cierre de seguridad para niños, tubo sumergido y obturador de autoalineación. Frasco de 50 ml ó 120 ml. El envase contiene además una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

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

Fecha de la primera autorización: 11/12/2009
Fecha de la primera renovación: 11/07/2014

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>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Cápsulas de gelatina duras

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemania

Solución oral

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
España

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemania

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 (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior 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 titular de la autorización de comercialización (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, 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 las fechas de envío a IPS y la actualización del PGR coinciden, podrán enviarse a la vez.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 1,5 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RivastigminaHEXAL 1,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEXAL AG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 3 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 3 mg de rivastigmina (como hidrogenotratrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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 y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 3 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 4,5 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 4,5 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEXAL AG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 6 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 6 mg de rivastigmina (como hidrogenotratrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar enteras sin abrir ni triturar. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina HEXAL 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 6 mg cápsulas duras EFG

rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA PARA FRASCO DE VIDRIO
ETIQUETA PARA FRASCO DE VIDRIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml solución oral EFG

rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 2 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene benzoato sódico (E211). Consultar el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral de 50 ml

Solución oral de 120 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras apertura: 1 mes

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.
Mantener en posición vertical.

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Únicamente en la caja:
Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml solución oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Únicamente en la caja:
Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Únicamente en la caja:

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rivastigmina HEXAL 1,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina HEXAL 3 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina HEXAL 4,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina HEXAL 6 mg cápsulas duras 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 o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a solamente usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Rivastigmina HEXAL y para qué se utiliza

El principio activo de Rivastigmina HEXAL es rivastigmina.

Rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia debida a la enfermedad de Párkinson, ciertas células nerviosas del cerebro mueren, lo que causa una reducción de los niveles de acetilcolina neurotransmisora (una sustancia que permite la comunicación entre las células nerviosas). Rivastigmina bloquea las enzimas que destruyen la acetilcolina: la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Al bloquear estas enzimas, Rivastigmina HEXAL permite aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson.

Rivastigmina HEXAL se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, la capacidad intelectual y la conducta. Las cápsulas y la solución oral se pueden utilizar también para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Párkinson.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rivastigmina HEXAL

No tome Rivastigmina HEXAL

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Rivastigmina HEXAL) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha experimentado una reacción cutánea anterior sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con rivastigmina.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Rivastigmina HEXAL.

Advertencias y precauciones.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rivastigmina HEXAL

- si tiene o ha tenido alguna vez un problema del corazón, como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación del intervalo QTc, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc, *torsades de pointes* o niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre
- si tiene o ha tenido alguna vez una 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 tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado
- 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 fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados
- si experimenta reacciones cutáneas en todo el cuerpo.

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 tomado Rivastigmina HEXAL durante más de tres días, no tome la siguiente dosis hasta que haya hablado con su médico.

Niños y adolescentes

No existe una recomendación de uso específica para Rivastigmina HEXAL en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

Uso de otros medicamentos y Rivastigmina HEXAL

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

Rivastigmina HEXAL no deberá administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Rivastigmina HEXAL. Rivastigmina HEXAL puede interferir con medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para aliviar retortijones o espasmos estomacales, para el tratamiento del Parkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Rivastigmina HEXAL no debe administrarse junto con metoclopramida (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como rigidez de las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Rivastigmina HEXAL, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Rivastigmina HEXAL puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Tenga precaución cuando tome Rivastigmina HEXAL junto con beta-bloqueantes (medicamentos, como atenolol, utilizados para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y otras afecciones cardíacas). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como disminución del ritmo cardíaco (bradicardia), causante de desfallecimiento o pérdida del conocimiento.

Tenga precaución cuando tome Rivastigmina HEXAL junto con otros medicamentos que puedan afectar al ritmo cardíaco o al sistema eléctrico del corazón (prolongación del intervalo QT).

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, se deben evaluar los beneficios de utilizar Rivastigmina HEXAL frente a los posibles efectos en el feto. No se debe utilizar Rivastigmina HEXAL durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le indicará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Rivastigmina HEXAL puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

3. Cómo tomar Rivastigmina HEXAL

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

Cómo comenzar el tratamiento:

Su médico le indicará qué dosis de Rivastigmina HEXAL debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de cómo responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6 mg dos veces al día.

Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Rivastigmina HEXAL durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

Tomar este medicamento:

- Informe a su cuidador de que está tomando Rivastigmina HEXAL.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Rivastigmina HEXAL dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.
- Trague la cápsula entera con ayuda de líquido.
- No abra ni triture la cápsula.

Si toma más Rivastigmina HEXAL del que debe

Si accidentalmente toma más Rivastigmina HEXAL del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

Si olvidó tomar Rivastigmina HEXAL

Si olvida su dosis de Rivastigmina HEXAL, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte 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 sufran.

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (nauseas), vómitos, diarrea

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

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

Raras (pueden afectar a 1 de cada 1000 pacientes)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

Muy raras (pueden afectar a 1 de cada 10 000 pacientes)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardiaco tales como ritmo cardiaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

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

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- 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)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardiaco irregular
- Síndrome de Pisa (afección consistente en una contracción muscular involuntaria con flexión anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado)

Pacientes con demencia o la enfermedad de Párkinson

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

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

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Rimo cardíaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

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

- Latido cardíaco irregular y bajo control del movimiento

Otros efectos adversos observados en parches transdérmicos y que pueden aparecer con las cápsulas duras:

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

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (incapacidad para retener la orina)

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

- Hiperactividad (nivel elevado de actividad, agitación)

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

- Reacción alérgica en el lugar de aplicación del parche, como ampollas o inflamación cutánea

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Rivastigmina HEXAL

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

No utilice Rivastigmina HEXAL después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, la etiqueta del frasco y la caja después de “EXP” o “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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 HEXAL

- El principio activo es rivastigmina.
- Los demás componentes son hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal, gelatina, amarillo óxido de hierro, rojo óxido de hierro, dióxido de titanio y goma laca.

Cada cápsula de Rivastigmina HEXAL 1,5 mg contiene 1,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Rivastigmina HEXAL 3 mg contiene 3 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Rivastigmina HEXAL 4,5 mg contiene 4,5 mg de rivastigmina.

Cada cápsula de Rivastigmina HEXAL 6 mg contiene 6 mg de rivastigmina.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Rivastigmina HEXAL 1,5 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color amarillo con una marca de impresión roja “RIV 1,5 mg” en el cuerpo.
- Rivastigmina HEXAL 3 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color naranja con una marca de impresión roja “RIV 3 mg” en el cuerpo
- Rivastigmina HEXAL 4,5 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color rojo con una marca de impresión blanca “RIV 4,5 mg” en el cuerpo.
- Rivastigmina HEXAL 6 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa de color rojo y un cuerpo de color naranja con una marca de impresión roja “RIV 6 mg” en el cuerpo.

Está acondicionado en blísters y está disponible en tres presentaciones diferentes (28, 56 ó 112 cápsulas), es posible que no todos estén disponibles en su país.

Titular de la autorización de comercialización

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Alemania

Responsable de la fabricación

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Este prospecto ha sido revisado en

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

Prospecto: información para el paciente

Rivastigmina HEXAL 2 mg/ml solución oral 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 o farmacéutico.
- 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Rivastigmina HEXAL y para qué se utiliza

El principio activo de Rivastigmina HEXAL es rivastigmina.

Rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia debida a la enfermedad de Párkinson, ciertas células nerviosas del cerebro mueren, lo que causa una reducción de los niveles de acetilcolina neurotransmisora (una sustancia que permite la comunicación entre las células nerviosas).

Rivastigmina bloquea las enzimas que destruyen la acetilcolina: la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Al bloquear estas enzimas, Rivastigmina HEXAL permite aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Párkinson.

Rivastigmina HEXAL se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, la capacidad intelectual y la conducta. Las cápsulas y la solución oral se pueden utilizar también para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Párkinson.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rivastigmina HEXAL

No tome Rivastigmina HEXAL

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Rivastigmina HEXAL) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha experimentado una reacción cutánea anterior sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con rivastigmina.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Rivastigmina HEXAL.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rivastigmina HEXAL

- si tiene o ha tenido alguna vez un problema del corazón, como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación del intervalo QTc, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc, *torsades de pointes* o niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre.
- si tiene o ha tenido alguna vez una 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 tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado
- 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 fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados

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 tomado Rivastigmina HEXAL durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

Niños y adolescentes

No existe una recomendación de uso específica para Rivastigmina HEXAL en la población pediátrica para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.

Uso de otros medicamentos y Rivastigmina HEXAL

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

Rivastigmina HEXAL no deberá administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Rivastigmina HEXAL. Rivastigmina HEXAL podría interferir con medicamentos anticolinérgicos (utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales, para el tratamiento del Parkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Rivastigmina HEXAL no debe administrarse junto con metoclopramida (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como rigidez de las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Rivastigmina HEXAL, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Rivastigmina HEXAL puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Tenga precaución cuando tome Rivastigmina HEXAL junto con beta-bloqueantes (medicamentos, como atenolol, utilizados para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y otras afecciones cardíacas). Tomar los dos medicamentos a la vez podría causar problemas como disminución del ritmo cardíaco (bradicardia), causante de desfallecimiento o pérdida del conocimiento.

Tenga precaución cuando tome Rivastigmina HEXAL junto con otros medicamentos que puedan afectar al ritmo cardíaco o al sistema eléctrico del corazón (prolongación del intervalo QT).

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, se deben evaluar los beneficios de utilizar Rivastigmina HEXAL frente a los posibles efectos en el feto. No se debe utilizar Rivastigmina HEXAL durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No deberá amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rivastigmina HEXAL.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le indicará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Rivastigmina HEXAL puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

Rivastigmina HEXAL contiene sal de ácido benzoico y sodio

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio en cada ml de solución oral.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada ml de solución oral; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Rivastigmina HEXAL

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

Cómo comenzar el tratamiento:

Su médico le indicará qué dosis de Rivastigmina HEXAL debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de cómo responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6 mg (correspondiente a 3 ml) dos veces al día.

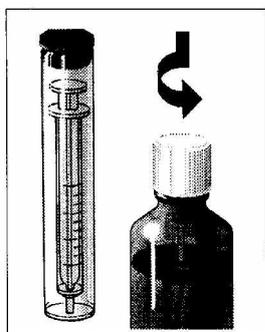
Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Rivastigmina HEXAL durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

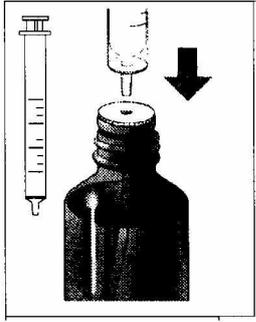
Tomar este medicamento

- Informe a su cuidador de que está tomando Rivastigmina HEXAL.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Rivastigmina HEXAL dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.

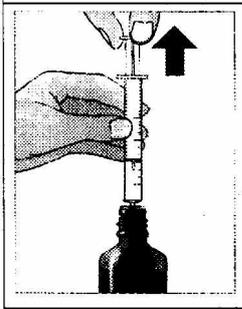
Cómo utilizar este medicamento



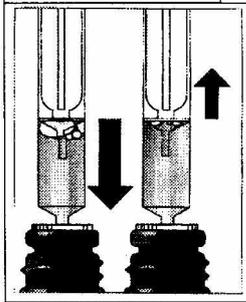
1. Preparación del frasco y la jeringa
 - Saque la jeringa de su estuche protector.
 - Para abrir el frasco apriete hacia abajo y gire el cierre de seguridad para niños.



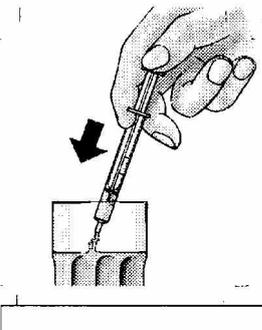
2. Acoplamiento de la jeringa con el frasco
 - Apriete la cánula de la jeringa en el orificio del obturador.



3. Llenado de la jeringa
 - Tire del émbolo hacia arriba hasta que llegue a la marca correspondiente a la dosis que su médico le ha prescrito.



4. Eliminación de las burbujas
 - Empuje el émbolo hacia abajo y tírelo hacia arriba unas cuantas veces para eliminar las burbujas de gran tamaño.
 - La presencia de algunas pequeñas burbujas carece de importancia y no afecta en modo alguno a la dosis.
 - Compruebe que la dosis aún es la correcta.
 - Entonces separe la jeringa del frasco.



5. Toma de su medicamento
 - Tome el medicamento directamente de la jeringa.
 - También puede mezclar el medicamento con un poco de agua. Remueva y beba la mezcla completamente.



6. Después de utilizar la jeringa
 - Limpie el exterior de la jeringa con un paño limpio.
 - Entonces vuelva a poner la jeringa en su estuche protector.
 - Ponga el cierre de seguridad para niños en la botella para cerrarla.

Si toma más Rivastigmina HEXAL del que debe

Si accidentalmente toma más Rivastigmina HEXAL del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

Si olvidó tomar Rivastigmina HEXAL

Si olvida su dosis de Rivastigmina HEXAL, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte 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 sufran.

Puede experimentar efectos adversos más frecuentemente al empezar a tomar su medicamento o cuando se incrementa la dosis. Normalmente, los efectos adversos irán desapareciendo lentamente a medida que su organismo se acostumbre al medicamento.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea

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

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

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

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

Raras (pueden afectar a 1 de cada 1000 pacientes)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

Muy raras (pueden afectar a 1 de cada 10 000 pacientes)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)

- Problemas con su ritmo cardíaco tales como ritmo cardíaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

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

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- 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)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular
- Síndrome de Pisa (afección consistente en una contracción muscular involuntaria con flexión anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado)

Pacientes con demencia o la enfermedad de Párkinson

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Ritmo cardíaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Párkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

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

- Latido cardíaco irregular y bajo control del movimiento

Otros efectos adversos observados en parches transdérmicos y que pueden aparecer con la solución oral:

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

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (incapacidad para retener la orina)

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

- Hiperactividad (nivel elevado de actividad, agitación)

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

- Reacción alérgica en el lugar de aplicación del parche, como ampollas o inflamación cutánea

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rivastigmina HEXAL

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

No utilice Rivastigmina HEXAL después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Mantener en posición vertical.

Usar Rivastigmina HEXAL solución oral en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

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 HEXAL

- El principio activo es rivastigmina. Cada ml contiene rivastigmina hidrogenotratrato equivalente a 2 mg de rivastigmina base.
- Los demás componentes son benzoato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104) y agua purificada. Ver sección 2 “Rivastigmina Hexal contiene sal de ácido benzoico y sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rivastigmina HEXAL solución oral se presenta en forma de solución transparente, amarilla (2 mg/ml rivastigmina base) de 50 ml o 120 ml en frascos de vidrio ámbar con cierre de seguridad para niños, disco de espuma, tubo sumergido y obturador de autoalineación. Junto con la solución oral se incluye una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

Titular de la autorización de comercialización

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Alemania

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona

España

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: +43 (0)1 480 56 03

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 56,
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: + 371 67892006

Portugal

Sandoz Farmacéutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhães nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Este prospecto ha sido revisado en

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

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para rivastigmina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Sobre la base de los datos bibliográficos indicativos de la existencia de una relación causal entre rivastigmina y el pleurostónos al notificar un resultado positivo en las pruebas de retirada y/o reexposición, que en algunos casos incluye una relación dosis-efecto, y en vista de un posible efecto de clase, se recomienda modificar en consecuencia la información del producto de los medicamentos que contienen rivastigmina para incluir la reacción adversa “pleurostónos”, también denominado síndrome de Pisa.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para rivastigmina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) rivastigmina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.