

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Tapa de color blanco con una "R" impresa y cuerpo de color blanco con "1.5" impreso

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Dosis inicial:

1,5 mg dos veces al día.

Ajuste 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 dos semanas de tratamiento con la dosis precedente.

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

Dosis de mantenimiento:

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

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

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

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

Reinicio del tratamiento:

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

Insuficiencia renal y hepática:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Niños:

No se recomienda el uso de rivastigmina en niños.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con

- hipersensibilidad al principio activo, otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación,
-

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Ajuste de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco

tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea están relacionados con la dosis y, 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 muestren signos y síntomas de deshidratación resultado de la prolongación de los vómitos y la diarrea pueden ser tratados con fluidos intravenosos disminuyendo o discontinuando la dosis si reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves.

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver sección 4.2 y 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática severa no han sido estudiados. Sin embargo, rivastigmina Teva puede ser usada en esta población de pacientes y monitorizarse estrechamente si es necesario.

Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y pueden ser más propensos a discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas y puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se enumeran según el sistema órgano clase MedDRA y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 *

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
No conocida	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocida	Agresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Crisis epilépticas
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. Bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión

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

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

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad

Frecuentes	Intranquilidad
No conocidas	Agresión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Poco frecuentes	Distonia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocidos	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Rigidez muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Transtorno de la marcha

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

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con RA(s) predefinidas	99 (27.3)	28 (15.6)
Temblores	37 (10.2)	7 (3.9)
Caídas	21 (5.8)	11 (6.1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3.3)	2 (1.1)
Hipersecreción salivar	5 (1.4)	0
Discinesia	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)
Trastornos de la marcha	5 (1.4)	0
Rigidez muscular	1 (0.3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0.8)	2 (1.1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0.8)	0
Rigor	1 (0.3)	0
Disfunción motora	1 (0.3)	0

4.9 Sobredosis

Síntomas:

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos y diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, puede aparecer también bradicardia y/o síncope. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas.

Tratamiento:

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

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

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

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la Tabla 4. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una

mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10 % de mejoría en la PDS.

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

Tabla 4

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

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

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

Tabla 5

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-GCIC Rivastigmina	ADCS-GCIC 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	2.88 ¹		n/a	

tratamiento				
Valor p versus 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 versus placebo	<0.001 ¹		<0.001 ²	

¹ Basado en 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: Última Observación Realizada

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

Tabla 6

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacientes con alucinaciones visuales		Pacientes sin alucinaciones visuales	
Población ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25.4±9.9	27.4±10.4	23.1±10.4	22.5±10.1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	1.0±9.2	-2.1±8.3	2.6±7.6	0.1±6.9
Diferencia ajustada por tratamiento	4.27 ¹		2.09 ¹	
Valor p versus placebo	0.002 ¹		0.015 ¹	
	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)	
Población ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32.6±10.4	33.7±10.3	20.6±7.9	20.7±7.9
Cambio medio a las 24 semanas ± SD	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 versus placebo	0.002 ¹		0.010 ¹	

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

ITT: Intención de Tratar; RDO: Abandonos Recuperados

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente 1 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 y disminuye la C_{max} y aumenta el AUC en aprox. un 30 %.

Distribución

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

Metabolismo

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándonos en la evidencia de estudios *in vitro* y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Excreción

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

Personas de edad avanzada

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

Personas con insuficiencia hepática

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

Personas con insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa Microcristalina

Hipromelosa

Dióxido de Sílice Coloidal

Estearato de Magnesio

Cubierta de la cápsula

Dióxido de Titanio (E171)

Gelatina

Tinta utilizada para impresión – Negro S-1-17822/S-1-17823

Esmalte laca-45%

Óxido de hierro negro

Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Frascos de HDPE con tapón de polipropileno y sellado por inducción: 250 cápsulas
- 28, 56 ó 112 cápsulas en blisters de Alu/PVC transparente
- Blisters PVC/Aluminio perforados en unidosis de 50 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

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

17/04/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Tapa de color carne con una "R" impresa y cuerpo de color carne con "3" impreso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Dosis inicial:

1,5 mg dos veces al día.

Ajuste 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 dos semanas de tratamiento con la dosis precedente.

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

Dosis de mantenimiento:

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

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

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

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

Reinicio del tratamiento:

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

Insuficiencia renal y hepática:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Niños:

No se recomienda el uso de rivastigmina en niños.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con

- hipersensibilidad al principio activo, otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación,

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea están relacionados con la dosis y, 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 muestren signos y síntomas de deshidratación resultado de la prolongación de los vómitos y la diarrea pueden ser tratados con fluidos intravenosos disminuyendo o discontinuando la dosis si se reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves.

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver sección 4.2 y 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática severa no han sido estudiados. Sin embargo, Rivastigmina Teva puede ser usada en esta población de pacientes y monitorizarse estrechamente si es necesario.

Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y pueden ser más propensos a discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas y puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se enumeran según el sistema órgano clase MedDRA y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente

convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 *

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
No conocidas	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocidas	Agresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Crisis epilépticas
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas

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

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

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
No conocidas	Agresión

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Poco frecuentes	Distonia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocidos	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Transtornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Rigidez muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Transtorno de la marcha

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

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con RA(s) predefinidas	99 (27.3)	28 (15.6)
Temblor	37 (10.2)	7 (3.9)
Caídas	21 (5.8)	11 (6.1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3.3)	2 (1.1)
Hipersecreción salivar	5 (1.4)	0
Discinesia	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)
Trastornos de la marcha	5 (1.4)	0
Rigidez muscular	1 (0.3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0.8)	2 (1.1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0.8)	0
Rigor	1 (0.3)	0
Disfunción motora	1 (0.3)	0

4.9 Sobredosis

Síntomas:

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos y diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, puede aparecer también bradicardia y/o síncope. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas.

Tratamiento:

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

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

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

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

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición,

fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 4

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

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

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

Tabla 5

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-GCIC Rivastigmina	ADCS-GCIC 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 versus placebo	<0.001 ¹		0.007 ²	
Población ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24.0±10.3	24.5±10.6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24	2.5±8.4	-0.8±7.5	3.7±1.4	4.3±1.5

semanas \pm DE				
Diferencia ajustada por tratamiento	3.54 ¹		n/a	
Valor p versus placebo	<0.001 ¹		<0.001 ²	

¹ Basado en 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: Última Observación Realizada

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

Tabla 6

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacientes con alucinaciones visuales		Pacientes sin alucinaciones visuales	
Población ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal \pm DE	25.4 \pm 9.9	27.4 \pm 10.4	23.1 \pm 10.4	22.5 \pm 10.1
Cambio medio a las 24 semanas \pm DE	1.0\pm9.2	-2.1 \pm 8.3	2.6\pm7.6	0.1 \pm 6.9
Diferencia ajustada por tratamiento	4.27 ¹		2.09 ¹	
Valor p versus 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 SD	2.6\pm9.4	-1.8 \pm 7.2	1.9\pm7.7	-0.2 \pm 7.5
Diferencia ajustada por tratamiento	4.73 ¹		2.14 ¹	
Valor p versus placebo	0.002 ¹		0.010 ¹	

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

ITT: Intención de Tratar; RDO: Abandonos Recuperados

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente 1 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 y disminuye la C_{max} y aumenta el AUC en aprox. un 30 %.

Distribución

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

Metabolismo

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándonos en la evidencia de estudios *in vitro* y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Excreción

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

Personas de edad avanzada

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

Personas con insuficiencia hepática

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

Personas con insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa Microcristalina

Hipromelosa

Dióxido de Sílice Coloidal

Estearato de Magnesio

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Dióxido de Titanio (E171)

Gelatina

Tinta utilizada para impresión - Negro S-1-17822/S-1-17823

Esmalte laca-45%

Óxido de hierro negro

Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Frascos de HDPE con tapón de polipropileno y sellado por inducción: 250 cápsulas
- 28, 56 ó 112 cápsulas en blisters de Alu/PVC transparente
- Blisters PVC/Aluminio perforados en unidosis de 50 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

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

17/04/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Tapa de color naranja con una "R" impresa y cuerpo de color naranja con "4.5" impreso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Dosis inicial:

1,5 mg dos veces al día.

Ajuste 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 dos semanas de tratamiento con la dosis precedente.

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

Dosis de mantenimiento:

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

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

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

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

Reinicio del tratamiento:

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

Insuficiencia renal y hepática:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Niños:

No se recomienda el uso de rivastigmina en niños.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con

- hipersensibilidad al principio activo, otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación,

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea están relacionados con la dosis y, 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 muestren signos y síntomas de deshidratación resultado de la prolongación de los vómitos y la diarrea pueden ser tratados con fluidos intravenosos disminuyendo o discontinuando la dosis si se reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves.

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver sección 4.2 y 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática severa no han sido estudiados. Sin embargo, Rivastigmina Teva puede ser usada en esta población de pacientes y monitorizarse estrechamente si es necesario.

Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y pueden ser más propensos a discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas y puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se enumeran según el sistema órgano clase MedDRA y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente

convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 *

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
No conocidas	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocidas	Agresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Crisis epilépticas
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. Bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas

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

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

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
No conocidas	Agresión

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Poco frecuentes	Distonia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Rigidez muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Transtorno de la marcha

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

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con RA(s) predefinidas	99 (27.3)	28 (15.6)
Temblor	37 (10.2)	7 (3.9)
Caídas	21 (5.8)	11 (6.1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3.3)	2 (1.1)
Hipersecreción salivar	5 (1.4)	0
Discinesia	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)
Trastornos de la marcha	5 (1.4)	0
Rigidez muscular	1 (0.3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0.8)	2 (1.1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0.8)	0
Rigor	1 (0.3)	0
Disfunción motora	1 (0.3)	0

4.9 Sobredosis

Síntomas:

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos y diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, puede aparecer también bradicardia y/o síncope. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas.

Tratamiento:

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

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

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

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

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición,

fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 4

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

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

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

Tabla 5

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-GCIC Rivastigmina	ADCS-GCIC 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 versus placebo	<0.001 ¹		0.007 ²	
Población ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24.0±10.3	24.5±10.6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24	2.5±8.4	-0.8±7.5	3.7±1.4	4.3±1.5

semanas \pm DE				
Diferencia ajustada por tratamiento	3.54 ¹		n/a	
Valor p versus placebo	<0.001 ¹		<0.001 ²	

¹ Basado en 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: Última Observación Realizada

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

Tabla 6

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacientes con alucinaciones visuales		Pacientes sin alucinaciones visuales	
Población ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal \pm DE	25.4 \pm 9.9	27.4 \pm 10.4	23.1 \pm 10.4	22.5 \pm 10.1
Cambio medio a las 24 semanas \pm DE	1.0\pm9.2	-2.1 \pm 8.3	2.6\pm7.6	0.1 \pm 6.9
Diferencia ajustada por tratamiento	4.27 ¹		2.09 ¹	
Valor p versus 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 SD	2.6\pm9.4	-1.8 \pm 7.2	1.9\pm7.7	-0.2 \pm 7.5
Diferencia ajustada por tratamiento	4.73 ¹		2.14 ¹	
Valor p versus placebo	0.002 ¹		0.010 ¹	

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

ITT: Intención de Tratar; RDO: Abandonos Recuperados

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente 1 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 y disminuye la C_{max} y aumenta el AUC en aprox. un 30 %.

Distribución

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

Metabolismo

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. In vitro, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándonos en la evidencia de estudios in vitro y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Excreción

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

Personas de edad avanzada

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

Personas con insuficiencia hepática

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

Personas con insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa Microcristalina

Hipromelosa

Dióxido de Sílice Coloidal

Estearato de Magnesio

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Dióxido de Titanio (E171)

Gelatina

Tinta utilizada para impresión - Negro S-1-17822/S-1-17823

Esmalte laca-45%

Óxido de hierro negro

Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Frascos de HDPE con tapón de polipropileno y sellado por inducción: 250 cápsulas
- 28, 56 ó 112 cápsulas en blisters de Alu/PVC transparente
- Blisters PVC/Aluminio perforados en unidosis de 50 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

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

17/04/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Tapa de color naranja con una "R" impresa y cuerpo de color carne con "6" impreso

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Dosis inicial:

1,5 mg dos veces al día.

Ajuste 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 dos semanas de tratamiento con la dosis precedente.

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

Dosis de mantenimiento:

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

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

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

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

Reinicio del tratamiento:

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

Insuficiencia renal y hepática:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Niños:

No se recomienda el uso de rivastigmina en niños.

4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con

- hipersensibilidad al principio activo, otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación,

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Ajuste de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco

tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con rivastigmina (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea están relacionados con la dosis y, 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 muestren signos y síntomas de deshidratación resultado de la prolongación de los vómitos y la diarrea pueden ser tratados con fluidos intravenosos disminuyendo o discontinuando la dosis si se reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves.

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver sección 4.2 y 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática severa no han sido estudiados. Sin embargo, Rivastigmina Teva puede ser usada en esta población de pacientes y monitorizarse estrechamente si es necesario.

Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y pueden ser propensos a discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas y puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se enumeran según el sistema órgano clase MedDRA y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 *

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
No conocidas	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocidas	Agresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Crisis epilépticas
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. Bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos vasculares	

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

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

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio

Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
No conocidas	Agresión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Poco frecuentes	Distonia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocidas	Síndrome del seno enfermo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Rigidez muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Transtorno de la marcha

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

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	Rivastigmina n (%)	Placebo n (%)
Total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con RA(s) predefinidas	99 (27.3)	28 (15.6)
Tremblor	37 (10.2)	7 (3.9)
Caídas	21 (5.8)	11 (6.1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3.3)	2 (1.1)
Hipersecreción salivar	5 (1.4)	0
Discinesia	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)
Trastornos de la marcha	5 (1.4)	0
Rigidez muscular	1 (0.3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0.8)	2 (1.1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0.8)	0
Rigor	1 (0.3)	0
Disfunción motora	1 (0.3)	0

4.9 Sobredosis

Síntomas:

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos y diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, puede aparecer también bradicardia y/o síncope. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas.

Tratamiento:

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

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

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

Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

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

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

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la Tabla 4. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una

mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10 % de mejoría en la PDS.

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

Tabla 4

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

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

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

Tabla 5

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-GCIC Rivastigmina	ADCS-GCIC Placebo
Población ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal \pm DE	23.8 \pm 10.2	24.3 \pm 10.5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas \pm DE	2.1\pm8.2	-0.7 \pm 7.5	3.8\pm1.4	4.3 \pm 1.5
Diferencia ajustada por	2.88 ¹		n/a	

tratamiento				
Valor p versus 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 versus placebo	<0.001 ¹		<0.001 ²	

¹ Basado en 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: Última Observación Realizada

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

Tabla 6

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacientes con alucinaciones visuales		Pacientes sin alucinaciones visuales	
Población ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25.4±9.9	27.4±10.4	23.1±10.4	22.5±10.1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	1.0±9.2	-2.1±8.3	2.6±7.6	0.1±6.9
Diferencia ajustada por tratamiento	4.27 ¹		2.09 ¹	
Valor p versus placebo	0.002 ¹		0.015 ¹	
	Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)		Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)	
Población ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32.6±10.4	33.7±10.3	20.6±7.9	20.7±7.9
Cambio medio a las 24 semanas ± SD	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 versus placebo	0.002 ¹		0.010 ¹	

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

ITT: Intención de Tratar; RDO: Abandonos Recuperados

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente 1 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 y disminuye la C_{max} y aumenta el AUC en aprox. un 30 %.

Distribución

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

Metabolismo

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. In vitro, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándonos en la evidencia de estudios in vitro y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

Excreción

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

Personas de edad avanzada

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

Personas con insuficiencia hepática

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

Personas con insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa Microcristalina

Hipromelosa

Dióxido de Sílice Coloidal

Estearato de Magnesio

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Dióxido de Titanio (E171)

Gelatina

Tinta utilizada para impresión - Negro S-1-17822/S-1-17823

Esmalte laca-45%

Óxido de hierro negro

Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Frascos de HDPE con tapón de polipropileno y sellado por inducción: 250 cápsulas

- 28, 56 ó 112 cápsulas en blisters de Alu/PVC transparente
- Blisters PVC/Aluminio perforados en unidosis de 50 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

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

17/04/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company.
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Hungria

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Reino Unido

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holanda

TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Francia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
República Checa

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica. (Ver Anexo I: Resumen de las características del producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El titular de la autorización debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia presentado en el módulo 1.8.1. de la solicitud de autorización de comercialización, está en marcha y funcionamiento antes y mientras que el producto esté en el mercado.

PSURs

El calendario de presentación del PSUR para Rivastigmina cápsulas duras debe seguir el calendario de presentación del PSUR del medicamento de referencia.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

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

Cartonaje – Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blisters

28 cápsulas duras

50 x 1 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

Frascos

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina Teva 1,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister – Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta de papel autoadhesiva – Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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**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
--

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

Cartonaje – Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blisters

28 cápsulas duras

50 x 1 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

Frascos

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina Teva 3 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister – Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta de papel autoadhesiva – Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Tragar enteras sin triturar o abrir

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

Mantener fuera 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**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
--

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

Cartonaje – Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blisters

28 cápsulas duras

50 x 1 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

Frascos

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina Teva 4,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister – Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta de papel autoadhesiva – Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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**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
--

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

Cartonaje – Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blisters

28 cápsulas duras

50 x 1 cápsulas duras

56 cápsulas duras

112 cápsulas duras

Frascos

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rivastigmina Teva 6 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister – Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras EFG
Rivastigmina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**Etiqueta de papel autoadhesiva – Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

250 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar enteras sin triturar o abrir

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera 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**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
--

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Rivastigmina Teva 1,5 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina Teva 4,5 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras EFG

Rivastigmina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Rivastigmina Teva y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Rivastigmina Teva
3. Cómo tomar Rivastigmina Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rivastigmina Teva
6. Información adicional

1. QUÉ ES RIVASTIGMINA TEVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La sustancia activa de Rivastigmina Teva es la rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa.

Rivastigmina Teva se utiliza para el tratamiento de los trastornos de la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

También se utiliza para el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson.

2. ANTES DE TOMAR RIVASTIGMINA TEVA

No tome Rivastigmina Teva

- si es alérgico (hipersensible) a rivastigmina (la sustancia activa en la Rivastigmina Teva) o a cualquiera de los demás componentes de Rivastigmina Teva detallados en la sección 6 de este prospecto.
- Si esto le aplica a usted, comuníquese a su médico y no tome Rivastigmina Teva.

Tenga especial cuidado con Rivastigmina Teva

- Si tiene, o ha tenido alguna vez, ritmo cardíaco irregular.
- Si tiene, o ha tenido alguna vez, úlcera de estómago activa.

- Si tiene, o ha tenido alguna vez, dificultades al orinar.
- Si tiene, o ha tenido alguna vez, convulsiones.
- Si tiene, o ha tenido alguna vez, asma o enfermedad respiratoria grave. Si tiene, o ha tenido alguna vez, insuficiencia renal. Si tiene, o ha tenido alguna vez, insuficiencia hepática.
- Si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- Si tiene reacciones gastrointestinales como náuseas y diarrea. Si los vómitos y la diarrea son prolongados se puede llegar a la deshidratación (pérdida de muchos fluidos).
-

Si alguno de estos casos le sucede a usted, su médico puede necesitar controlarle más estrechamente mientras esté en tratamiento.

Si ha estado varios días sin tomar Rivastigmina Teva, no tome la siguiente dosis hasta haber hablado con su médico.

El uso de Rivastigmina Teva en niños y adolescentes (menores de 18 años) no está recomendado

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Rivastigmina Teva no debería administrarse al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a la Rivastigmina Teva. Rivastigmina Teva puede interferir con medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para aliviar los cólicos o espasmos estomacales, para tratar la enfermedad de Parkinson o para prevenir el mareo de un viaje).

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

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

Es preferible evitar el uso de Rivastigmina Teva durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Usted no debería amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rivastigmina Teva.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le dirá si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. Rivastigmina Teva puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si usted se siente mareado y con sueño, no conduzca, utilice máquinas o realice ninguna tarea que requiera su atención.

3. CÓMO TOMAR RIVASTIGMINA TEVA

Siempre tome Rivastigmina Teva exactamente como su médico le ha indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cómo comenzar el tratamiento

Su médico le informará de la dosis de Rivastigmina Teva que debe tomar.

- El tratamiento normalmente comienza con una dosis baja.
- Su médico irá incrementando la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento.
- La mayor dosis que se debería tomar serían 6.0 mg dos veces al día.

Su médico revisará regularmente que el medicamento esté siendo útil para usted. Su médico también monitorizará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si ha estado varios días sin tomar Rivastigmina Teva, no tome la siguiente dosis hasta haber hablado con su médico.

Toma de este medicamento

- Dígale a su cuidador que usted está tomando Rivastigmina Teva.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo todos los días.
- Tome Rivastigmina Teva dos veces al día, por la mañana y por la noche, con alimentos.
- Trague las cápsulas enteras con líquido.
- No abra ni triture las cápsulas.

Si toma más Rivastigmina Teva del que debiera

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

Si olvidó tomar Rivastigmina Teva

Si olvida tomar su dosis de Rivastigmina Teva entonces debe esperar y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Rivastigmina Teva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Usted puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar a tomar su medicamento o cuando se aumente la dosis. Normalmente, los efectos adversos irán desapareciendo gradualmente a medida que su organismo se acostumbre al medicamento.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

Raras (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

Muy raras (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

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

Muy frecuentes:

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como náuseas, vómitos y diarrea

Frecuentes:

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Acidez
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sentirse cansado o débil
- Sensación general de malestar
- Temblores o sentimientos de confusión

Poco frecuentes:

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayo o caídas accidentales
- Cambios en cómo funciona tu hígado

Raras:

- Dolor de pecho
- Erupción cutánea, prurito
- Ataques (convulsiones)
- Úlceras gástricas e intestinales

Muy raras:

- Aumento de la tensión arterial
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con los latidos del corazón como latidos del corazón rápidos o lentos
- Sangrado en el intestino (muestra sangre en heces o cuando se vomita)
- Inflamación del páncreas los signos pueden incluir dolor severo en la parte alta del estómago, frecuentemente acompañado de náuseas y vómitos
- los signos de la enfermedad de Parkinson empeoran o recibir señales similares, tales como rigidez muscular o dificultad para realizar movimientos.

Frecuencia no conocida:

- Algunos casos de vómitos graves se asociaron con ruptura esofágica (tubo para tragar).
- Deshidratación (pérdida de muchos líquidos).
- Trastornos de hígado (piel amarilla, blanco de los ojos amarillento, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio o pérdida de apetito).
- Agresión, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular.

Pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente así como efectos adversos adicionales:

Muy frecuentes

- Temblor

Frecuentes

- Ansiedad
- Sentimiento de inquietud
- Latidos del corazón lentos
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o incontrolables
- Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares (rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos)

Poco frecuentes

- Latido cardíaco lento y pobre control de los movimientos

Otros efectos adversos se han visto con Rivastigmina parches transdérmicos y podrían ocurrir con las cápsulas duras

Frecuentes

- Fiebre
- Confusión severa

Si ocurren estos síntomas contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE RIVASTIGMINA TEVA

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

No utilice Rivastigmina Teva después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Rivastigmina Teva

El principio activo es rivastigmina

Rivastigmina Teva 1.5 mg cápsulas duras contiene 1.5 mg de rivastigmina como hidrogenotartrato de rivastigmina

Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras contiene 3 mg de rivastigmina como hidrogenotartrato de rivastigmina

Rivastigmina Teva 4.5 mg cápsulas duras contiene 4.5 mg de rivastigmina como hidrogenotartrato de rivastigmina

Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras contiene 6 mg de rivastigmina como hidrogenotartrato de rivastigmina

Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula - celulosa microcristalina, Hipromelosa, dióxido de silice coloidal, estearato de magnesio.

Cubierta de la cápsula – dióxido de titanio (E171), gelatina y tinta utilizada para impresión - Negro S-1-17822/S-1-17823 (esmalte laca-45% en etanol conteniendo óxido de hierro negro, N-butil alcohol, alcohol isopropílico, propilenglicol e hidróxido de aluminio). Además, Rivastigmina Teva 3 mg, 4,5 mg y 6 mg cápsulas duras contienen óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cápsulas duras

- Rivastigmina Teva 1.5 mg cápsulas duras: Tapa de color blanco impresa con “R” y cuerpo de color blanco impreso con “1.5”.
- Rivastigmina Teva 3 mg cápsulas duras: Tapa de color carne impresa con “R” y cuerpo de color carne impreso con “3”.
- Rivastigmina Teva 4.5 mg cápsulas duras: Tapa de color naranja impresa con “R” y cuerpo de color naranja impreso con “4.5”.
- Rivastigmina Teva 6 mg cápsulas duras: Tapa de color naranja impresa con “R” y cuerpo de color carne impreso con “6”.

Rivastigmina Teva cápsulas están disponibles en envases blister de 28, 56 y 112 cápsulas, blisters perforados unidos de 50 cápsulas y frascos que contienen 250 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holanda

Responsable de la fabricación

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hungria

O:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Hungria

O:
TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Reino Unido

O:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,

Postbus 552,
2031 GA Haarlem
Holanda

O:
TEVA Santé,
Rue Bellocier, 89100,
Sens,
Francia

O:
Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
República Checa

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugsales Ltd..
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) **0731 40208**

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 150 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

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

Medicamento con autorización anulada