

Departamento de Registro Farmacéutico

EXELON[®]
(RIVASTIGMINA)

1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg o 6,0 mg, cápsulas duras

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Autor del IPL:	Sagar Shinde
Autor del CDS:	E. Randolph
Aprobación por GLC:	6 de mayo de 2014, modif. el 12 de enero de 2016
Fecha de distribución:	4 de marzo de 2016
Número de referencia:	2015-PSB/GLC-0798-s
Versión del documento:	Última

Exelon®

Cápsulas duras.

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Cápsulas duras

Sustancia farmacéutica

Exelon cápsulas duras de 1,5, 3,0, 4,5 ó 6,0 mg de rivastigmina (como hidrogenotartrato, sal).

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Cápsulas de 1,5 mg

Gelatina; dióxido de silicio coloidal, metilhidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.

Cápsulas de 3,0 y 6,0 mg

Gelatina; dióxido de silicio coloidal, metilhidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.

Cápsulas de 4,5 mg

Gelatina; dióxido de silicio coloidal, metilhidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.

Las formas farmacéuticas pueden variar en los distintos países.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con demencia entre leve y moderadamente de tipo Alzheimer.

Tratamiento de pacientes con demencia entre leve y moderadamente grave asociada con la enfermedad de Parkinson.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Administración

Exelon capsulas duras debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y la cena.

Dosis inicial

La dosis diaria máxima recomendada es de 1,5 mg dos veces al día. Los pacientes especialmente sensibles a los efectos de los fármacos colinérgicos deben comenzar con una dosis de 1 mg dos veces al día.

Reajuste posológico

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si el paciente la tolera bien durante dos semanas de tratamiento como mínimo, se puede aumentar la posología a 3 mg dos veces al día. Los aumentos posteriores a 4,5 y luego a 6 mg dos veces al día dependerán asimismo de la buena tolerabilidad de la dosis administrada y podrán tomarse en consideración tras un mínimo de dos semanas de tratamiento en esa dosis.

Si se observan efectos adversos (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida de apetito) o una pérdida de peso durante el tratamiento, dichos efectos tal vez respondan a la omisión de una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, se debe reducir la dosis diaria a la dosis bien tolerada anterior.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es 1,5 a 6 mg dos veces al día; para obtener el máximo beneficio terapéutico se debe mantener al paciente en la dosis más elevada que sea capaz de tolerar.

Dosis diaria máxima recomendada

La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

Reanudación del tratamiento

La incidencia y la intensidad de los acontecimientos adversos suelen aumentar en dosis más altas.

Si el tratamiento se interrumpe más de tres días, se debe reanudar el mismo en la dosis diaria más baja posible y luego proceder al reajuste posológico, tal como se describió antes.

Población especial

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): no se ha estudiado el uso de Exelon en los niños y, por lo tanto, no se recomienda.

Disfunciones renal o hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal o hepática. No obstante, debido a la mayor exposición que existe en la disfunción renal moderada y la disfunción hepática entre leve y moderada es necesario acatar minuciosamente las recomendaciones para el ajuste de la dosis según la tolerabilidad del paciente, pues los pacientes con disfunción renal o hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas

dependientes de la dosis. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. No obstante, las cápsulas de Exelon pueden usarse en esta población de pacientes a condición de ejercer una vigilancia estrecha (véanse los apartados Farmacología clínica - Poblaciones especiales y Advertencias y precauciones).

CONTRAINDICACIONES

El uso de Exelon está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a los excipientes de la formulación (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - EXCIPIENTES).
- Antecedentes de reacciones en el lugar de la aplicación de un parche transdérmico de rivastigmina indicativas de una dermatitis alérgica de contacto (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES CUTÁNEAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento debe comenzar siempre con una dosis de 1,5 mg dos veces al día y luego hay que proceder al reajuste posológico hasta alcanzar la dosis de mantenimiento del paciente. Si el tratamiento se interrumpe más de tres días, se debe reanudar a la dosis diaria más baja posible para reducir el riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, vómitos intensos) (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis pueden aparecer trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Dichos trastornos pueden responder a la reducción de la dosis. En otros casos se ha interrumpido el uso de Exelon. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación a causa de vómitos o diarrea prolongados pueden tratarse con líquidos por vía intravenosa y reducción o interrupción de la dosis si se diagnostican con prontitud. La deshidratación puede asociarse a desenlaces graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, entre ellos la rivastigmina. Durante el tratamiento con Exelon debe controlarse el peso de los pacientes.

Los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más acontecimientos adversos y es más probable que interrumpan el tratamiento a causa de éstos.

Al igual que en el caso de otros parasimpaticomiméticos, se debe tener cuidado al utilizar Exelon en pacientes con síndrome de disfunción sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular y bloqueo auriculoventricular) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

La estimulación colinérgica puede aumentar la secreción de ácido gástrico y exacerbar la obstrucción urinaria y las convulsiones. Se aconseja tener cautela a la hora de tratar a pacientes predispuestos a dichos trastornos.

Al igual que ocurre con otros parasimpaticomiméticos, Exelon debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Al igual que otros parasimpaticomiméticos, la rivastigmina puede inducir o exacerbar los síntomas extrapiramidales. En los pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que recibieron tratamiento con las cápsulas de Exelon, se observó un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos, particularmente de los temblores (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Reacciones cutáneas

En pacientes que presentan reacciones en el lugar de la aplicación de un parche de Exelon indicativas de una dermatitis alérgica de contacto y que todavía necesitan tratamiento con rivastigmina, el tratamiento sólo debe sustituirse por la rivastigmina oral después de practicar una prueba de alergia con resultados negativos y bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a la rivastigmina por exposición a un parche de esta sustancia no puedan recibir rivastigmina en ninguna otra formulación.

Se debe sospechar la existencia de una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de la aplicación del parche trascienden el tamaño de éste, si existen signos de una reacción local más intensa (por ejemplo, eritema, edema, pápulas o vesículas en aumento) y si los síntomas no se alivian significativamente en un plazo de 48 después de retirar el parche. En esos casos, es necesario suspender el tratamiento (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Desde la comercialización del producto ha habido notificaciones aisladas de pacientes que padecieron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, con independencia de la vía de administración (oral o transdérmica). En esos casos, es necesario suspender el tratamiento (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Se deben dar las correspondientes instrucciones a los pacientes y las personas que los cuidan.

Poblaciones especiales

Los pacientes con disfunciones renal o hepática clínicamente significativas pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario cumplir meticulosamente las recomendaciones de reajuste posológico según la tolerabilidad individual (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave; sin embargo, las cápsulas de Exelon pueden utilizarse en esta población a condición de ejercer una vigilancia estrecha.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

La enfermedad de Alzheimer y la demencia en la enfermedad de Parkinson pueden provocar una alteración gradual de la capacidad de conducir vehículos o comprometer la facultad de manejar máquinas. La rivastigmina puede inducir mareo y somnolencia, en especial cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Por lo tanto, el médico responsable debe evaluar periódicamente si los pacientes con demencia tratados con Exelon está en condiciones de conducir vehículos o manejar máquinas complejas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son gastrointestinales, entre ellas las náuseas (el 38%) y los vómitos (el 23%), en especial durante el reajuste posológico. En los estudios clínicos, las mujeres eran más propensas a padecer reacciones adversas gastrointestinales y pérdida de peso.

Las reacciones adversas (Tablas 1 y 2) se han ordenado por orden de frecuencia, encabezadas por las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 **Reacciones adversas acumuladas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon cápsulas duras o Exelon solución oral**

Infecciones e infestaciones	
Muy raros:	Infección urinaria
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, confusión, pesadillas, ansiedad
Infrecuentes:	Insomnio, depresión
Muy raros:	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo
Frecuentes:	Cefalea, somnolencia, temblores
Infrecuentes:	Síncope
Raros:	Convulsiones
Trastornos cardíacos	
Raros:	Angina de pecho, infarto de miocardio
Muy raros:	Arritmia cardíaca (por ejemplo, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Trastornos vasculares	
Muy raros:	Hipertensión arterial
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito
Frecuentes:	Dolor abdominal y dispepsia
Raros:	Úlceras gástricas y duodenales
Muy raros:	Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados con ruptura esofágica
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes:	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
Frecuentes:	Hiperhidrosis
Raros:	Exantema, prurito
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes:	Cansancio y astenia, malestar general
Infrecuentes:	Caídas
Pruebas complementarias	
Frecuentes:	Pérdida de peso

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon, cápsulas duras

Reacciones adversas	Estudio B 2315	Estudio B 2311	
	Exelon cápsulas n (%)	Exelon cápsulas n (%)	Placebo n (%)
Número total de pacientes estudiados	294 (100)	362 (100)	179 (100)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Frecuentes: Pérdida de apetito	14 (4,8)	28 (7,7)	8 (4,5)
Frecuentes: Deshidratación	2 (0,7)	8 (2,2)	2 (1,1)
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes: Ansiedad	13 (4,4)	11 (3,0)	1 (0,6)
Frecuentes: Insomnio	7 (2,4)	10 (2,8)	4 (2,2)
Frecuentes: Agitación	1 (0,3)	10 (2,8)	3 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes: Temblor	67 (22,8)	37 (10,2)	7 (3,9)
Frecuentes: Mareo	24 (8,2)	20 (5,5)	2 (1,1)
Frecuentes: Somnolencia	18 (6,1)	13 (3,6)	5 (2,8)
Frecuentes: Cefalea	12 (4,1)	15 (4,1)	5 (2,8)
Frecuentes: Enfermedad de Parkinson (agravamiento)	*	12 (3,3)	2 (1,1)
Frecuentes: Bradicinesia	9 (3,1)	9 (2,5)	3 (1,7)
Frecuentes: Discinesia	10 (3,4)	5 (1,4)	1 (0,6)
Frecuentes: Rigidez en rueda dentada	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)
Frecuentes: Hipocinesia	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Infrecuentes: Disonía	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastornos cardíacos			
Frecuentes: Bradicardia	2 (0,7)	5 (1,4)	1 (0,6)
Infrecuentes: Fibrilación auricular	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
Infrecuentes: Bloqueo auriculoventricular	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes: Náuseas	113 (38,4)	105 (29,0)	20 (11,2)
Muy frecuentes: Vómitos	38 (12,9)	60 (16,6)	3 (1,7)
Frecuentes: Diarrea	24 (8,2)	26 (7,2)	8 (4,5)
Frecuentes: Dolor abdominal y dispepsia	12 (4,1)	15 (4,1)	1 (0,6)
Frecuentes: Hipersecreción salivar	6 (2,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastornos cutáneos y subcutáneos			
Frecuentes: Aumento de la transpiración.	6 (2,0)	8 (2,2)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración			
Muy frecuentes: Caídas	29 (9,9)	21 (5,8)	11 (6,1)
Frecuentes: Cansancio	16 (5,4)	14 (3,9)	5 (2,8)
Frecuentes: Astenia	11 (3,7)	6 (1,7)	2 (1,1)

Frecuentes:	Trastornos de la marcha	0 (0,0)	6 (1,7)	0 (0,0)
-------------	-------------------------	---------	---------	---------

* En el Estudio 2315 el empeoramiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó por medio de los acontecimientos adversos previamente identificados que se notificaron (temblor, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, caídas), cada uno de ellos enumerado con sus frecuencias correspondientes.

Durante un estudio prospectivo de 76 semanas sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon cápsulas se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: hipertensión arterial, hipotensión arterial (frecuente).

En un estudio clínico en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon parches se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: agitación, depresión (frecuente).

Reacciones adversas adicionales, procedentes de notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales con las cápsulas duras o la solución oral de Exelon a través de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto. Dado que estas reacciones adversas las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia:

De frecuencia desconocida: deshidratación, agresividad, desasosiego, síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, síndrome de disfunción sinusal, hepatitis y dermatitis alérgica (diseminada).

Reacciones adversas adicionales que se han notificado con los parches transdérmicos de Exelon

Frecuentes: incontinencia urinaria

Infrecuentes: accidente cerebrovascular, síndrome confusional, hiperactividad psicomotora.

De notificación infrecuente: eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

Información procedente de ensayos clínicos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

En la Tabla 3 se ofrece el número y el porcentaje de pacientes del estudio específico de 24 semanas realizado con Exelon en pacientes afectados de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, los cuales presentaron acontecimientos predefinidos que pueden reflejar el empeoramiento de la enfermedad de Parkinson.

Tabla 3 **Acontecimientos adversos predefinidos que pueden reflejar el empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes con demencia asociada a dicha enfermedad (Estudio B2311)**

	Exelon	Placebo
	n (%)	n (%)
Número total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con acontecimientos adversos predefinidos	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (agravamiento)	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
Trastorno del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonía	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Trastorno del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez osteomuscular	3 (0,8)	0
Escalofríos	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

INTERACCIONES

La hidrólisis por parte de esterasas es la principal vía de transformación metabólica de la rivastigmina. Las isoformas más importantes del citocromo P450 apenas contribuyen a su biotransformación. Por ello, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas con otros sustratos farmacológicos de dichas enzimas.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso concomitante

Metoclopramida

No se recomienda el uso simultáneo de metoclopramida y rivastigmina, pues cabe la posibilidad de que exista un efecto extrapiramidal aditivo.

Medicamentos que actúan sobre el sistema colinérgico

En vista de sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse con otros parasimpaticomiméticos debido a un posible efecto aditivo. La rivastigmina también puede interferir la actividad de los anticolinérgicos (p.ej., oxibutinina o tolterodina).

Miorrelajantes de tipo succinicolínico

Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exacerbar los efectos de los miorrelajantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Betabloqueantes

Se han comunicado efectos aditivos que provocaron bradicardia (la que a su vez puede redundar en síncope) con el uso combinado de diversos betabloqueantes (como el atenolol) y rivastigmina. Los betabloqueantes cardioselectivos son los que en principio entrañan el mayor riesgo, pero también se han descrito casos en pacientes que utilizaban otros betabloqueantes.

Interacción con nicotina

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el uso de nicotina aumenta la depuración oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con demencia de tipo Alzheimer ($n=75$ fumadores y 549 no fumadores) que reciben dosis de hasta 12 mg/día de rivastigmina oral en cápsulas.

Interacciones con medicamentos de uso habitual

En los estudios con voluntarios sanos no se han detectado interacciones farmacocinéticas entre la rivastigmina oral y la digoxina, la warfarina, el diazepam o la fluoxetina. El aumento del tiempo de protrombina inducido por la warfarina no se ve afectado por la administración de rivastigmina. Tras la administración simultánea de digoxina y rivastigmina no se han observado efectos adversos en la conducción cardíaca.

La administración simultánea de rivastigmina y otros medicamentos de prescripción habitual, tales como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, betabloqueantes, antagonistas del calcio, fármacos inótrpos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos y antihistamínicos, no se acompañó de una alteración de la cinética de la rivastigmina, ni de un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos clínicamente importantes.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

La rivastigmina y sus metabolitos atraviesan la placenta de hembras preñadas de animales. No se sabe si sucede lo mismo en el ser humano. La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la inocuidad de Exelon durante el embarazo humano y el medicamento sólo debe administrarse a las gestantes si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

La rivastigmina o sus metabolitos pasan a la leche materna animal. Se ignora si la rivastigmina (Exelon) pasa a la leche materna humana, de modo que las pacientes tratadas con Exelon no deben amamantar a sus bebés.

Fecundidad

No se han observado efectos adversos de la rivastigmina sobre la fecundidad o la función reproductora de la generación parental o filial en ratas machos o hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina sobre la fecundidad humana.

SOBREDOSIS

Síntomas

La mayoría de los casos de sobredosis fortuita no se acompañaron de signos o síntomas clínicos y casi todos los pacientes concernidos siguieron en tratamiento con Exelon. Los síntomas, cuando los hubo, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, temblores, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado de confusión, hiperhidrosis, hipertensión arterial, alucinaciones y malestar general. Las sobredosis de inhibidores de la colinesterasa pueden producir crisis colinérgicas caracterizadas por intensas náuseas, vómitos, hipersalivación (sialorrea), transpiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es un síntoma posible y puede ser mortal si afecta los músculos respiratorios. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Rara vez se han descrito desenlaces mortales en casos de sobredosis de rivastigmina, y su relación con el fármaco era dudosa. Los síntomas de sobredosis y el desenlace varían de un

paciente a otro y la gravedad del desenlace no guarda una relación predecible con el grado de sobredosis.

Tratamiento

En caso de sobredosis asintomática, como la rivastigmina tiene una semivida plasmática de aproximadamente 1 hora y, dado que la inhibición de la acetilcolinesterasa dura unas 9 horas, se aconseja no administrar más dosis de Exelon durante las 24 horas siguientes. Si la sobredosis se acompaña de náuseas y vómitos intensos, debe considerarse la posibilidad de administrar antieméticos. Se administrará tratamiento sintomático si ocurren otros acontecimientos adversos, según proceda.

En caso de sobredosis masiva se puede usar atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, que luego se puede modificar en función de la reacción clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción / Propiedades farmacodinámicas

Los cambios patológicos asociados a la demencia, como la enfermedad de Alzheimer, afectan las vías neuronales colinérgicas que se extienden desde el prosencéfalo hasta la corteza cerebral y el hipocampo. Estas vías guardan relación con la atención, el aprendizaje y la memoria, así como con otros procesos cognitivos. La rivastigmina, un derivado cerebrosselectivo del carbamato que inhibe las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, parece facilitar la neurotransmisión colinérgica mediante la ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente activas. Los estudios en animales indican que la rivastigmina aumenta de forma selectiva la disponibilidad de acetilcolina en la corteza y el hipocampo. Por consiguiente, Exelon puede mejorar los déficits cognitivos que se asocian por vía colinérgica con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Además, existen indicios de que la inhibición de la colinesterasa podría ralentizar la formación de los fragmentos amiloidógenos de la proteína precursora del amiloide beta y, por ende, de las placas amiloides, que son una de las principales características patológicas de la enfermedad de Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana y forma un complejo unido covalentemente que las inactiva de forma pasajera. En los varones jóvenes sanos, una dosis oral de 3,0 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo en aproximadamente un 40% durante la hora y media que sigue a la administración. La actividad de la enzima recupera su nivel inicial cerca de 9 horas después de que se alcanza el efecto inhibitorio máximo. En los voluntarios jóvenes sanos, la actividad butirilcolinesterásica en el líquido cefalorraquídeo se inhibía transitoriamente y al cabo de unas 3,6 horas ya no se diferenciaba de la inicial. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte de la rivastigmina en el líquido cefalorraquídeo resultó proporcional a la dosis hasta los 6 mg dos veces al día, que fue la dosis más alta estudiada. La inhibición de la actividad butirilcolinesterásica por parte de la rivastigmina en el líquido

cefalorraquídeo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer era equiparable a la de la acetilcolinesterasa, observándose un cambio de más del 60% con respecto al inicio tras la administración de 6 mg dos veces al día. El efecto de la rivastigmina sobre la actividad de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo se mantuvo durante más de 12 meses de administración, que fue el mayor tiempo estudiado. Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de inhibición de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa por parte de la rivastigmina en el líquido cefalorraquídeo y los cambios de una variable compuesta de actividad cognitiva en los pacientes con enfermedad de Alzheimer; sin embargo, únicamente la inhibición de la butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo se correlacionaba de manera significativa y sistemática con mejoras en las pruebas secundarias de rapidez, atención y memoria.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La rivastigmina se absorbe rápidamente y por completo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente al cabo de 1 hora. Como consecuencia de la interacción del fármaco con su diana enzimática, el aumento de biodisponibilidad es unas 1,5 veces mayor que el previsto en función del incremento de la dosis. La biodisponibilidad absoluta después de administrar una dosis de 3 mg es aproximadamente del 36%. La administración de rivastigmina en cápsulas con los alimentos retrasa la absorción ($t_{m\acute{a}x}$) unos 90 minutos, disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ y aumenta el área bajo la curva (AUC) en aproximadamente un 30%.

Distribución

La rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 40%). La rivastigmina se distribuye equitativamente entre la sangre y el plasma, con un cociente sangre/plasma de 0,9 en concentraciones de entre 1 y 400 ng/ml. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones máximas entre 1 y 4 horas, con un cociente de AUC en líquido cefalorraquídeo/plasma del 40%. El volumen de distribución de la rivastigmina después de la administración intravenosa es de 1,8-2,7 l/kg

Metabolismo

La rivastigmina es rápida y ampliamente metabolizada (su semivida plasmática dura aproximadamente 1 hora), principalmente por la colinesterasa, que la hidroliza y la convierte en el metabolito descarbamilado. Dicho metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa *in vitro* (<10%). Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por las isoformas siguientes del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Los estudios en animales indican que las principales isoformas del citocromo P450 desempeñan un papel mínimo en el metabolismo de la rivastigmina. En consonancia con tales observaciones, no se han hallado interacciones farmacológicas relativas al citocromo P450 en los seres humanos (véase el apartado INTERACCIONES).

Eliminación

No se detecta rivastigmina inalterada en la orina; la excreción renal de sus metabolitos es la vía de eliminación principal. Tras la administración de ¹⁴C-rivastigmina, la eliminación renal durante 24 horas es rápida y prácticamente completa (>90%). Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se observa acumulación de rivastigmina en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, y tampoco del metabolito descarbamilado.

Poblaciones especiales

Sujetos ancianos

En un estudio realizado para determinar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de la rivastigmina oral (en dosis de 1 y 2,5 mg), las concentraciones plasmáticas de rivastigmina tendían a ser mayores en las personas de edad avanzada (61-71 años, n=24) que en los sujetos jóvenes (19-40 años, n=24) tras la dosis de 1 mg. Esta diferencia era más pronunciada con la mayor dosis (2,5 mg), a la que las concentraciones plasmáticas de rivastigmina en los sujetos ancianos sanos eran un 30% mayores que en los sujetos jóvenes sanos. La edad no altera considerablemente la concentración plasmática del metabolito fenólico descarbamilado. No obstante, los estudios realizados en pacientes con Alzheimer de entre 50 y 92 años no indicaron que la biodisponibilidad de la rivastigmina se alterase con la edad.

Disfunción renal

Se notificó que las concentraciones plasmáticas de rivastigmina no se diferenciaban de forma significativa entre los pacientes con disfunción renal grave ($n = 10$, filtración glomerular <10 ml/minuto) y los testigos ($n = 10$, filtración glomerular ≥ 60 ml/min) a los que se les administró una dosis oral única de 3 mg. La depuración (*clearance*) de la rivastigmina fue de 4,8 y 6,9 l/min en pacientes y sujetos sanos, respectivamente. No obstante, en pacientes con una disfunción renal moderada ($n = 8$, filtración glomerular = 10-50 ml/min), las concentraciones plasmáticas máximas de rivastigmina aumentaron casi 2,5 veces y las concentraciones plasmáticas generales (AUC) del metabolito fenólico descarbamilado aumentaron aproximadamente un 50%. La depuración de la rivastigmina fue de 1,7 l/min. La razón de esta discrepancia entre los pacientes con una disfunción renal grave y moderada es incierta. (Véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

Tras la administración oral, la $C_{m\acute{a}x}$ de la rivastigmina fue aproximadamente un 60% más elevada y el AUC más del doble en los sujetos con disfunción hepática entre leve y moderada en comparación con los sujetos sanos. Tras una dosis única de 3 mg o de dosis múltiples de 6 mg dos veces al día, la depuración oral media de la rivastigmina fue aproximadamente 60-65% menor en los pacientes con disfunción hepática leve ($n = 7$, puntuación de Child-Pugh: 5-6) y moderada ($n = 3$, puntuación de Child-Pugh: 7-9) ($n = 10$, todos los casos comprobados mediante biopsia) que en individuos sanos ($n = 10$). Estos cambios farmacocinéticos no afectaron ni la incidencia ni la intensidad de las reacciones adversas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de Exelon en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha quedado demostrada en estudios comparativos con placebo. Los pacientes implicados tenían una puntuación de 10-24 en el MMSE (Miniexamen del estado mental). Los resultados de dos estudios fundamentales multicéntricos de 26 semanas, en los que se compararon 1-4 y 6-12 mg/día con placebo, así como el análisis conjunto de los estudios de fase III han establecido que Exelon produce una mejora significativa en las importantes esferas de la cognición, la funcionalidad global y las actividades de la vida cotidiana, así como en la gravedad de la enfermedad. Los dos intervalos de dosis mostraron beneficios en la cognición, en la funcionalidad global y en la gravedad de la enfermedad; además, el intervalo dosis mayor produjo un beneficio en las actividades de la vida cotidiana.

En estos ensayos se utilizaron los siguientes criterios de valoración clave:

Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog): se trata de una prueba basada en la funcionalidad del paciente, que mide esferas cognitivas importantes de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, a saber la atención, el aprendizaje, la memoria el lenguaje.

Impresión del cambio basada en la entrevista con el médico terapeuta (CIBIC-Plus): se trata de la evaluación, realizada por un médico terapeuta, del cambio global en el paciente en las esferas de la cognición, el comportamiento y la funcionalidad, que incluye informaciones separadas procedentes del paciente y de la persona a cargo.

Escala del deterioro progresivo (PDS): se trata de la puntuación otorgada por la persona a cargo del paciente sobre la capacidad de éste para realizar actividades de la vida cotidiana, tales como el uso del retrete, el aseo personal, la comida y la capacidad de ayudar en las tareas caseras y en la compra.

Los resultados del estudio indicaron que el inicio de la eficacia se sitúa generalmente ya en la semana 12ª y se mantiene al cabo de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con 6-12 mg mejoraron en la cognición, las actividades de la vida cotidiana y la funcionalidad global, mientras que los que recibieron placebo empeoraron. Los efectos de Exelon sobre estas determinaciones cuantitativas (por ejemplo, una diferencia de 5 puntos en el ADAS-Cog entre los pacientes tratados y los que recibieron placebo a las 26 semanas) indican un aplazamiento de al menos 6 meses en la tasa del deterioro.

Los análisis efectuados para identificar mejoras en las pruebas secundarias y los síntomas del ADAS-Cog y del CIBIC-Plus en los pacientes tratados con Exelon revelaron, respectivamente, que todas las pruebas secundarias de la escala ADAS-Cog (praxis ideacional, orientación, instrucciones para realizar las pruebas, rememoración de palabras, capacidad de expresión y reconocimiento de palabras) y todos los componentes de la escala CIBIC-Plus, salvo la ansiedad, mejoraban de manera significativa con 6-12 mg de Exelon a la vigesimosexta semana. Los elementos que mejoraron en por lo menos un 15% más de pacientes que completaron el tratamiento con Exelon que en los del grupo placebo fueron la rememoración de palabras, la funcionalidad, la agitación, la emotividad exacerbada o el

llanto, las ideas delirantes, las alucinaciones, las actividades sin propósito e inapropiadas y las amenazas o la violencia física.

Se obtuvieron resultados similares con las cápsulas de 6 mg de rivastigmina (Exelon) administradas dos veces al día en un estudio comparativo realizado en pacientes chinos con demencia de Alzheimer entre leve y moderadamente grave.

Estudios clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de la rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ha quedado demostrada en un estudio principal multicéntrico de 24 semanas, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, así como en la fase de ampliación del mismo, sin enmascaramiento, de 24 semanas de duración. Los pacientes que participaron en dicho estudio obtuvieron puntuaciones de 10-24 en el Miniexamen del estado mental (MMSE). Se comprobó la eficacia del fármaco mediante la utilización de dos escalas independientes a intervalos regulares durante el período terapéutico de 6 meses (como se indica en la Tabla 4): la escala ADAS-Cog, que ofrece una valoración de la función cognitiva, y la ADCS-CGIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión global del cambio por parte del investigador), que ofrece una valoración general.

Tabla 4 Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

	ADAS-Cog		ADCS-CGIC	
	Exelon	Placebo	Exelon	Placebo
Población IT + CRA	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Media inicial ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/p	n/p
Media del cambio a las 24 semanas ± DE	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
valor de p	<0,0011		0,0072	
Población IT + IUOD	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Media inicial ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/p	n/p
Media del cambio a las 24 semanas ± DE	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
valor de p	< 0,0011		< 0,0012	

¹ ANCOVA (análisis de la covariancia), con el tratamiento y el país como factores y la escala ADAS-Cog inicial como covariancia.

² Media de los datos mostrada a título informativo, análisis por categorías realizado aplicando la prueba de van Elteren.

IT: Intención de tratar; CRA: casos recuperados de abandono (para la evaluación de la eficacia); IUOD: imputación de la última observación disponible; DE: desviación estándar; n/p: no procede.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis única

Los valores estimados de dosis letal intermedia (LD₅₀) en ratones fueron de 5,6 mg de base/kg en los machos y de 13,8 mg de base/kg en las hembras. Los valores estimados de dosis letal intermedia (LD₅₀) en las ratas fueron de 8,1 mg de base/kg en los machos y de 13,8 mg de base/kg en las hembras.

Toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios efectuados en ratas, ratones, perros, cerdos Minipig[®] y monos (con dosis máximas de 3,8, 6,3, 2,5, 6,0 y 6,3 mg de base/kg/día, respectivamente) proporcionaron indicios de una estimulación colinérgica de los sistemas nervioso central y periférico. La tolerabilidad vitalicia de los animales a la rivastigmina variaba según la especie; la canina fue la más sensible. No se observaron efectos tóxicos en órganos, ni tampoco alteraciones clínicas patológicas en ninguna de las especies, si bien los efectos gastrointestinales se acentuaban en los perros.

Mutagenia

La rivastigmina careció de poder mutágeno en ensayos de mutación génica y de lesión primaria del ADN *in vitro*. En los ensayos de detección de lesiones cromosómicas *in vitro* se observó un ligero aumento del número de células portadoras de aberraciones cromosómicas cuando se utilizaron concentraciones muy altas. Sin embargo, como no se observaron indicios de actividad clastógena en la prueba más importante de daño cromosómico *in vivo* (el ensayo de micronúcleos), es bastante probable que los resultados *in vitro* fuesen observaciones positivas falsas. Además, el metabolito principal NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en una prueba *in vitro*, lo cual indica que el compuesto carece de poder genotóxico.

Carcinogenia

No se observaron indicios de poder cancerígeno en estudios con administración oral y tópica en ratones y en un estudio con administración oral en ratas en las dosis máximas toleradas. La exposición a la rivastigmina y a su principal metabolito fue aproximadamente igual a la exposición humana que se logra con las dosis más altas de rivastigmina administradas en forma de cápsulas y en parches transdérmicos.

Toxicidad para la función reproductora

Los estudios por vía oral en ratas y conejas grávidas con dosis de hasta 2,3 mg de base/kg/día no exhibieron indicios de que la rivastigmina tenga potencial teratógeno. Tampoco hubo indicios de que la rivastigmina ejerza efectos tóxicos en la fertilidad, la función reproductora o el crecimiento y el desarrollo, tanto en el útero como en el período posnatal, en dosis de hasta 1,1 mg de base/kg/día (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Tolerancia local

En un estudio en conejos se identificó un leve poder irritante del ojo y la mucosa por parte de la rivastigmina.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Exelon no se deberá usar a partir de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Exelon se debe conservar fuera del alcance y la vista de los niños.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2015-PSB/GLC-0798-s