

Departamento de Registro Farmacéutico

EXELON[®] parches

(RIVASTIGMINA)

4,6 mg/24 horas, parches transdérmicos (Exelon[®] parche 5)
9,5 mg/24 horas, parches transdérmicos (Exelon[®] parche 10)
13,3 mg/24 horas, parches transdérmicos (Exelon[®] parche 15)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Autor del IPL:	Sagar Shinde
Autor del CDS:	Eric 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-0799-s
Versión del documento:	Última

EXELON[®] parches

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Parches transdérmicos.

Cada parche está constituido por una delgada matriz que consta de tres capas:

El exterior de la capa que sirve de soporte es de color beige y cada uno de los parches está etiquetado de la siguiente manera:

- en el caso de «Exelon[®] parche 5», con «AMCX»
- en el caso de «Exelon[®] parche 10», con «BHDI»
- en el caso de «Exelon[®] parche 15», con «CNFU»

Sustancia farmacéutica

Cada parche de 5 cm² contiene 9 mg de rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 4,6 mg/24 horas.

Cada parche de 10 cm² contiene 18 mg de rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 9,5 mg/24 horas.

Cada parche de 15 cm² contiene 27 mg de rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 13,3 mg/24 horas.

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

Excipientes

Vitamina E, polibutylmetacrilato y polimetilmetacrilato, copolímero de acrílico, aceite de silicona.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con:

- demencia entre leve y moderada de tipo Alzheimer
- demencia grave de tipo Alzheimer
- demencia entre leve y moderada asociada a la enfermedad de Parkinson.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Parches	Dosis de rivastigmina base	Tasa de liberación de rivastigmina base en 24 horas <i>in vivo</i>
Exelon parche 5	9 mg	4,6 mg
Exelon parche 10	18 mg	9,5 mg
Exelon parche 15	27 mg	13,3 mg

Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer

Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz: El tratamiento se inicia con «Exelon parche 5» una vez al día.

Al cabo de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento y si la dosis se tolera bien, se puede administrar «Exelon parche 10», que contiene la dosis eficaz recomendada y puede administrarse mientras proporcione un beneficio terapéutico al paciente.

La reacción individual a la rivastigmina puede variar y algunos pacientes probablemente obtengan un mayor beneficio con dosis más altas. La administración subsiguiente de «Exelon parche 15» siempre dependerá de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se hará únicamente tras un período terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

Demencia grave de tipo Alzheimer

Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz: El tratamiento se inicia con «Exelon parche 5» una vez al día. Posteriormente la dosis debe aumentarse administrando «Exelon parche 10» y, luego, «Exelon parche 15», que es la dosis eficaz demostrada. Dichos aumentos de la dosis siempre dependerán de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se harán únicamente tras un período terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

Interrupción del tratamiento:

- Si se observan reacciones adversas gastrointestinales o una agravación de los síntomas extrapiramidales existentes (por ejemplo: temblores), se debe interrumpir momentáneamente el tratamiento hasta que dichos efectos hayan desaparecido. El tratamiento con un parche dado se puede reanudar en la misma dosis si no se ha interrumpido más de tres días. En caso contrario, se debe reinstaurar el tratamiento con «Exelon parche 5».
- Si las reacciones adversas persisten, se debe reducir la dosis diaria a la dosis anterior que se toleraba bien.

Reemplazo de las cápsulas o de la solución oral

Las cápsulas o la solución oral de Exelon pueden sustituirse por los parches de Exelon tal como se indica a continuación:

- El paciente que recibe una dosis de menos de 6 mg al día de rivastigmina oral debe recibir «Exelon parche 5».
- El paciente que recibe una dosis de 6 a 12 mg al día de rivastigmina oral debe recibir directamente «Exelon parche 10».

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

Población especial

Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg

Es preciso tener cautela a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes ya que pueden experimentar más reacciones adversas. Ajustar la dosis y hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes prestando atención a las reacciones adversas (por ejemplo, náuseas o vómitos excesivos) y plantéese una reducción de la dosis si se producen dichas reacciones adversas. (Véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

En caso de disfunción hepática entre leve y moderada la exposición al fármaco aumenta, como se ha visto con la formulación oral, de modo que es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, FARMACOLOGÍA CLÍNICA – FARMACOCINÉTICA).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - FARMACOCINÉTICA).

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (menores de 18 años): no se recomienda el uso pediátrico de la rivastigmina.

Forma de administración

Los parches transdérmicos Exelon se deben aplicar una vez al día sobre la piel sana, lampiña, seca y limpia, en la parte superior o inferior de la espalda, en el brazo o en el pecho, sin que roce la ropa ajustada.

Al cabo de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo.

Instrucciones de administración importantes (es necesario instruir a los pacientes y cuidadores)

- Se debe quitar el parche del día anterior antes de aplicar uno nuevo.
- Al cabo de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo. Se colocará solamente un parche cada vez (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y SOBREDOSIS).
- El parche no debe aplicarse sobre la piel enrojecida, irritada o herida. Se recomienda cambiar a diario el sitio de aplicación para evitar problemas de irritación, aunque pueden aplicarse parches consecutivos sobre el mismo sitio general (por ejemplo, otro lugar en la parte superior de la espalda).
- Se debe presionar firmemente el parche con la palma de la mano hasta que los bordes se hayan adherido perfectamente, 30 segundos como mínimo.
- Si el parche se despegga, póngase uno nuevo hasta que finalice el día, luego este deberá reemplazarse al día siguiente a la hora habitual.
- El parche se puede utilizar en cualquier situación de la vida diaria, incluso durante el baño y cuando hace calor.
- No exponga el parche a ninguna fuente de calor externo (por ejemplo, luz solar intensa, saunas, solarios) durante largos períodos.
- No se debe cortar el parche en trozos.
- Lávese las manos con agua y jabón después de quitar el parche. En caso de contacto con los ojos o si después de manipular el parche los ojos se enrojecen, enjuáguelos inmediatamente con una gran cantidad de agua y acuda al médico si los síntomas persisten.

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 EN EL LUGAR DE LA APLICACIÓN Y REACCIONES CUTÁNEAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sobredosis por uso indebido de la medicación y por errores de administración

El uso indebido de la medicación y los errores de administración producidos con los parches transdérmicos de Exelon han dado lugar a reacciones adversas graves; en algunos casos el

paciente ha tenido que ser hospitalizado, pero raramente han provocado la muerte (véase el apartado SOBREDOSIS). La mayoría de los errores de administración y de uso indebido de la medicación se han producido por no retirar el parche anterior al poner uno nuevo y por aplicar varios parches al mismo tiempo. Es necesario dar instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores acerca de las recomendaciones de administración básicas de los parches transdérmicos de Exelon (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Trastornos gastrointestinales

La incidencia y la intensidad de las reacciones adversas normalmente aumentan al incrementar la dosis, especialmente cuando se modifica ésta. Si el tratamiento se interrumpe durante más de tres días, deberá reanudarse con «Exelon parche 5».

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 en parches. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación a causa de vómitos o diarrea prolongados pueden recuperarse con líquidos por vía intravenosa y con la reducción o interrupción de la dosis si tales manifestaciones se detectan y tratan con prontitud. La deshidratación puede tener desenlaces graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Pérdida de peso

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

Otras reacciones adversas debidas al aumento de la actividad colinérgica

Como en el caso de otras sustancias colinérgicas, se ha de tener cuidado a la hora de prescribir los parches de Exelon a:

- Pacientes afectos de un síndrome de disfunción sinusal o de trastornos de la conducción cardíaca (bloqueo sinoauricular o auriculoventricular) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).
- Pacientes que padecen úlceras duodenales o gástricas activas o que son susceptibles de padecerlas, debido a un posible aumento de las secreciones de ácido gástrico.
- Pacientes susceptibles de padecer convulsiones u obstrucción urinaria, debido a que los parasimpaticomiméticos pueden inducir o agravar dichos trastornos.
- Pacientes con antecedentes de asma o 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 Exelon en cápsulas se ha observado un recrudecimiento de los síntomas parkinsonianos, especialmente de los temblores. Tales acontecimientos adversos también pueden sobrevenir con los parches de Exelon, sobre todo con «Exelon parche 15», que proporcionan una mayor exposición (AUC) que las cápsulas de 6 mg de Exelon administradas dos veces al día.

Reacciones en el lugar de la aplicación y reacciones cutáneas

Es posible que ocurran reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación del parche de Exelon, que suelen ser de intensidad leve o moderada (véase REACCIONES ADVERSAS – REACCIONES EN EL LUGAR DE LA APLICACIÓN). Estas reacciones no son necesariamente una indicación de sensibilización, pero el uso del parche de rivastigmina puede dar lugar a una dermatitis alérgica de contacto.

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).

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.

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 un peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento a causa de éstas. Es preciso ajustar la dosis y hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes prestando atención a las reacciones adversas (por ejemplo, náuseas o vómitos excesivos) y plantearse una reducción de la dosis si se producen dichas reacciones adversas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- Disfunción hepática: Los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – FARMACOCINÉTICA).

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 terapeuta debe evaluar periódicamente si los pacientes con demencia tratados con rivastigmina están en condiciones de conducir vehículos o de manejar máquinas complejas.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia general de acontecimientos adversos en pacientes tratados con «Exelon parche 10» fue menor que la tasa en pacientes que recibieron el tratamiento con cápsulas de Exelon. Las náuseas y los vómitos fueron los acontecimientos adversos más frecuentes en pacientes que recibieron un tratamiento activo. Sin embargo, los porcentajes de estos dos acontecimientos fueron sustancialmente inferiores en el grupo tratado con «Exelon parche 10».

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son gastrointestinales, entre ellas las náuseas y los vómitos, en especial durante el reajuste posológico.

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 notificadas en 2687 pacientes con demencia de Alzheimer tratados entre 24 y 48 semanas en ensayos clínicos aleatorizados comparativos con parches de Exelon en todas sus dosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia, disminución del apetito
Infrecuentes:	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Ansiedad, depresión, insomnio
Infrecuentes:	Agitación, síndrome confusional, alucinaciones, agresividad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea
Infrecuentes:	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia*, hiperactividad psicomotora
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Arritmia cardíaca (por ejemplo, bradicardia, extrasístole supraventricular)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Infrecuentes:	Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, duodenitis hemorrágica)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Incontinencia urinaria
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
Infrecuentes:	Hiperhidrosis
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes:	Reacciones en el lugar de aplicación, eritema** en el lugar de aplicación, edema** en el lugar de aplicación, fatiga, astenia
Infrecuentes:	Dermatitis de contacto, malestar general
Raros:	Caídas
Pruebas complementarias	
Frecuentes:	Pérdida de peso
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías urinarias

*En un estudio comparativo de 24 semanas en pacientes chinos la somnolencia fue registrada como reacción «frecuente».

**En un estudio comparativo de 24 semanas en pacientes japoneses las reacciones en el lugar de aplicación tales como eritema, edema, prurito y dermatitis de contacto fueron registradas como reacciones «muy frecuentes».

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en el estudio clínico sin enmascaramiento realizado con Exelon en parches transdérmicos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Reacciones adversas	Exelon en parches <i>n</i> (%)
Total de pacientes estudiados	288 (100)
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes: Insomnio	18 (6,3)
Frecuentes: Depresión	16 (5,6)
Frecuentes: Ansiedad	15 (5,2)
Frecuentes: Agitación	8 (2,8)
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes: Temblor	21 (7,3)
Frecuentes: Mareo	16 (5,6)
Frecuentes: Somnolencia	12 (4,2)
Frecuentes: Hipocinesia	11 (3,8)
Frecuentes: Bradicinesia	10 (3,5)
Frecuentes: Rigidez en rueda dentada	8 (2,8)
Frecuentes: Discinesia	7 (2,4)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes: Dolor abdominal	6 (2,1)
Trastornos vasculares	
Frecuentes: Hipertensión arterial	9 (3,1)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes: Caídas	34 (11,8)
Muy frecuentes: Eritema en el sitio de aplicación	31 (10,8)
Frecuentes: Irritación en el sitio de aplicación, prurito, exantema	9 (3,1) ; 13 (4,5);7 (2,4)
Frecuentes: Cansancio	10 (3,5)
Frecuentes: Astenia	6 (2,1)
Frecuentes: Trastornos de la marcha	11 (3,8)

Durante un estudio prospectivo de 76 semanas realizado sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon en parches transdérmicos se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: deshidratación, pérdida de peso, agresividad, alucinaciones visuales (frecuentes).

En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson las siguientes reacciones adversas sólo se han observado en ensayos clínicos con Exelon en cápsulas: náuseas, vómitos (muy frecuentes); falta de apetito, agitación, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, bradicardia, diarrea, dispepsia, hipersecreción salivar, aumento de la sudoración (frecuente); distonía, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular (infrecuente).

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas adicionales proceden de notificaciones espontáneas desde la comercialización del medicamento. Dado que estas reacciones adversas las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia.

Raras: hipertensión arterial, hipersensibilidad en el sitio de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

Muy raras: taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, convulsiones. Se ha observado un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes diagnosticados de esta dolencia y tratados con parches de Exelon.

De frecuencia desconocida: hepatitis, agitación, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores, pesadillas.

Reacciones adversas adicionales que se han notificado con las cápsulas o la solución oral de Exelon

Muy raras: vómitos intensos asociados a ruptura del esófago.

Raras: angina de pecho, infarto de miocardio, úlceras duodenales.

Frecuentes: confusión.

Información procedente de los ensayos clínicos realizados en pacientes con demencia de Alzheimer que recibieron parches de Exelon

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches de Exelon.

Tabla 3 Reacciones adversas ($\geq 2\%$ en todos los grupos tratados con parches de Exelon) procedentes del ensayo clínico de 24 semanas, comparativo con placebo y con doble enmascaramiento, realizado en pacientes con demencia leve a moderada de Alzheimer que recibieron parches de Exelon

	Grupo tratado con «Exelon parche 10» <i>n</i> (%)	Grupo tratado con cápsulas de Exelon de 12 mg/día <i>n</i> (%)	Placebo <i>n</i> (%)	Todos los grupos tratados con parches de Exelon <i>n</i> (%)
Total de pacientes estudiados	291	294	302	594
Total de pacientes con acontecimientos adversos	147 (50,5)	186 (63,3)	139 (46,0)	347(58,4)
Náuseas	21 (7,2)	68 (23,1)	15 (5,0)	85(14,3)
Vómitos	18 (6,2)	50 (17,0)	10 (3,3)	75(12,6)
Diarrea	18 (6,2)	16 (5,4)	10 (3,3)	49(8,2)
Pérdida de peso	8 (2,7)	16 (5,4)	4 (1,3)	31(5,2)
Mareo	7 (2,4)	22 (7,5)	7 (2,3)	28(4,7)
Falta de apetito	2 (0,7)	12 (4,1)	3 (1,0)	17(2,9)
Cefalea	10 (3,4)	18 (6,1)	5 (1,7)	23(3,9)
Anorexia	7 (2,4)	14 (4,8)	3 (1,0)	19(3,2)
Depresión	11 (3,8)	13 (4,4)	4 (1,3)	23(3,9)
Insomnio	4 (1,4)	6 (2,0)	6 (2,0)	16(2,7)
Dolor abdominal	7 (2,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	18(3,0)
Astenia	5 (1,7)	17 (5,8)	3 (1,0)	14(2,4)
Ansiedad	9 (3,1)	5 (1,7)	4 (1,3)	17(2,9)
Cansancio	5 (1,7)	2 (0,7)	4 (1,3)	12(2,0)

Información procedente de los ensayos clínicos realizados en pacientes con demencia de Alzheimer que recibieron «Exelon parche 15»

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con «Exelon parche 15».

Tabla 4 Reacciones adversas ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con parches de Exelon) procedentes del ensayo clínico de 24-semanas, comparativo aleatorizado y con doble enmascaramiento, realizado en pacientes con demencia grave de Alzheimer que recibieron «Exelon parche 15»

Término preferido	Grupo tratado con «Exelon parche 15» n (%)	Grupo tratado con «Exelon parche 5» n (%)
Total de pacientes estudiados	355	359
Número total de pacientes con acontecimientos adversos	265 (74,6)	263 (73,3)
Eritema en el sitio de la aplicación	47 (13,2)	42 (11,7)
Agitación	41 (11,5)	51 (1,2)
Infección de las vías urinarias	29 (8,2)	34 (9,5)
Caídas	27 (7,6)	21 (5,8)
Insomnio	25 (7,0)	15 (4,2)
Vómitos	25 (7,0)	9 (2,5)
Diarrea	23 (6,5)	19 (5,3)
Pérdida de peso	23 (6,5)	11 (3,1)
Náuseas	22 (6,2)	10 (2,8)
Depresión	17 (4,8)	15 (4,2)
Falta de apetito	17 (4,8)	5 (1,4)
Ansiedad	16 (4,5)	16 (4,5)
Alucinaciones	7 (2,0)	16 (4,5)

Reacciones en el lugar de la aplicación (irritación cutánea)

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento y comparativos, las reacciones en el lugar de aplicación del parche fueron por lo general leves o moderadas. Se observaron reacciones adversas en el lugar de la aplicación que llevaron a interrumpir el tratamiento en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con parches de Exelon. Dicho porcentaje era del 4,9% y 8,4% en la población de pacientes chinos y japoneses, respectivamente.

Los casos de irritación cutánea se registraron por separado mediante una escala específica puntuada por el investigador. La irritación cutánea, cuando se observaba, era generalmente mínima o leve y fue catalogada de intensa en $\leq 2,2\%$ de los pacientes tratados con parches de Exelon de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo y en $\leq 3,7\%$ de los pacientes tratados con parches de Exelon de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo efectuado en pacientes japoneses.

Véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – REACCIONES EN EL LUGAR DE APLICACIÓN Y REACCIONES CUTÁNEAS.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción específica con los parches de Exelon.

La hidrólisis por parte de esterasas es la principal vía de transformación metabólica de la rivastigmina. Las principales isoformas del citocromo P450 apenas metabolizan el principio activo; por consiguiente, 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 y debido a un posible efecto aditivo, la rivastigmina no debe administrarse con otros parasimpaticomiméticos. 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 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, a saber, antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central,

betabloqueantes, antagonistas del calcio, fármacos inótrópos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos y antihistamínicos, no se acompañó de una alteración de la cinética de rivastigmina ni de un mayor 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

En hembras preñadas de animales, la rivastigmina o sus metabolitos atravesaron la placenta. 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 solo 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 SEGURIDAD 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 accidental no se han asociado a ningún signo ni síntoma clínico y casi todos los pacientes concernidos continuaron su tratamiento con rivastigmina. Los síntomas, cuando los hubo, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, temblores, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado de confusión, hiperhidrosis, hipertensión arterial y 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.

Se han descrito casos de sobredosis con parches de Exelon por uso indebido o errores de administración del medicamento (aplicación de varios parches al mismo tiempo) tras la comercialización, y raramente durante los ensayos clínicos. 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

Dado que la rivastigmina posee una semivida plasmática de alrededor de 3,4 horas y puesto que la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa dura unas 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosis asintomática se quiten inmediatamente los parches de Exelon y no se aplique ningún otro durante las siguientes 24 horas. 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. Farmacodinamia

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. Se cree que la rivastigmina, un derivado cerebroselectivo del carbamato que inhibe las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, facilita 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, a 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 3,6 h 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.

Farmacocinética

Absorción

La rivastigmina de los parches de Exelon se absorbe lentamente. Después de administrar la primera dosis, las concentraciones del principio activo en el plasma se detectan con un retraso de entre media hora y una hora. Luego, las concentraciones plasmáticas aumentan paulatinamente hasta alcanzar su valor máximo ($C_{m\acute{a}x}$) normalmente después de 8 horas, pero con frecuencia después de entre 10 y 16 horas. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas descienden suavemente a lo largo del período de aplicación de 24 horas. Con la administración repetida (en el estado estacionario), justo después de reemplazar el parche anterior por uno nuevo, las concentraciones plasmáticas descienden de forma lenta durante unos 40 minutos en promedio, hasta que la velocidad de absorción del principio activo liberado por el nuevo parche supera a la de eliminación, momento en que dichas concentraciones aumentan nuevamente hasta alcanzar un nuevo máximo en torno a las 8 horas. En el estado estacionario, las concentraciones mínimas son aproximadamente la mitad (el 50%) de las cifras máximas, contrariamente a lo que sucede en la administración oral, en que las concentraciones decaen hasta ser prácticamente indetectables en el intervalo entre dos tomas (véanse las Figuras 1 y 2). Se observa la misma curva de concentraciones plasmáticas con todos los parches (tamaños) investigados de Exelon (parches de 5 a 20). La exposición a la rivastigmina ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC), si bien es menos pronunciada que con la formulación oral, aumenta de forma sobreproporcional a la dosis conforme se utilizan parches

de dosis más altas. Con la aplicación sucesiva de parches de mayor tamaño (de «Exelon parche 5» a «Exelon parche 20»), el aumento relativo del AUC de rivastigmina (con respecto a la dosis inferior de «Exelon parche 5») resultaba unas 2,6, 4,9 y 7,8 veces mayor con los parches de 10, 15 y 20, respectivamente. El índice de fluctuación (IF), que es una medida de la diferencia relativa entre las concentraciones máximas y las concentraciones mínimas ($[C_{\text{máx}} - C_{\text{mín}}] / C_{\text{promedio}}$), variaba entre 0,57 y 0,77 con un parche, de modo que la fluctuación entre las concentraciones máxima y mínima es mucho menor que la que se observa con la formulación oral (IF = de 3,96 a 6,24). A juzgar por el modelo de compartimentos, «Exelon parche 20» suministra una exposición (AUC_{24h}) al paciente típico equivalente a la de una dosis oral de 9 mg a 10 mg dos veces al día (es decir, 18 mg/día a 20 mg/día), mientras que «Exelon parche 10» proporciona una exposición equivalente a la de una dosis oral de alrededor de 6 mg dos veces al día (es decir, 12 mg/día).

Figura 1 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la aplicación dérmica del parche durante 24 horas

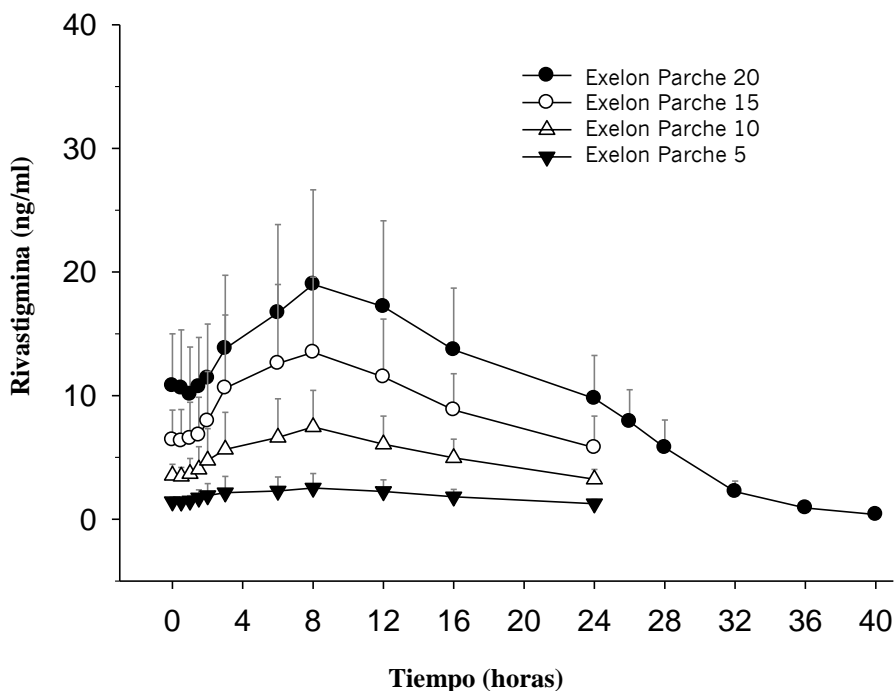
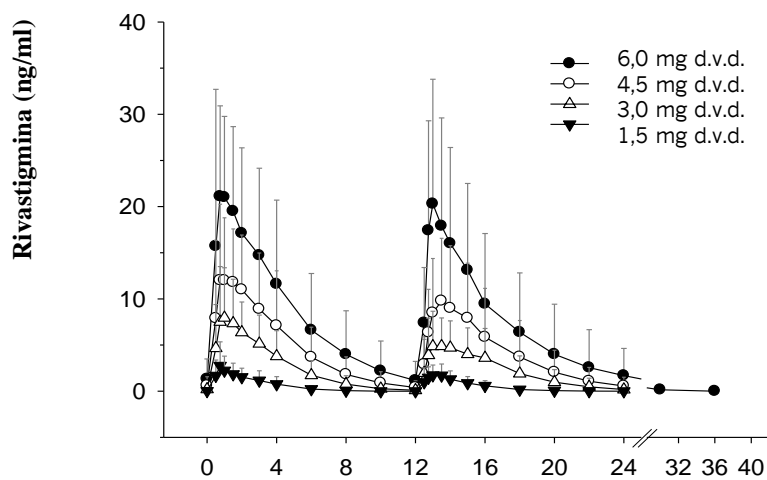


Figura 2 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la administración oral de cápsulas dos veces al día



Tiempo (horas)

En un estudio de administración de dosis únicas en que el parche se comparó directamente con la cápsula, la variabilidad interindividual de las magnitudes farmacocinéticas de rivastigmina (normalizada a dosis/kg de peso corporal) fue del 43% ($C_{m\acute{a}x}$) y del 49% (AUC_{0-24h}) con el parche, frente a 74 y 103%, respectivamente, con la cápsula oral. En un estudio de administración repetida en el estado estacionario en pacientes con demencia de Alzheimer se observó asimismo una menor variabilidad interindividual de las magnitudes farmacocinéticas de rivastigmina con el parche que con la cápsula oral. La variabilidad interindividual fue como máximo del 45% ($C_{m\acute{a}x}$) y el 43% (AUC_{0-24h}) con el parche, y del 71 y 73%, respectivamente, con la forma oral.

En los pacientes con demencia de Alzheimer, la exposición farmacológica (a la rivastigmina y al metabolito NAP226-90) en el estado estacionario se correlaciona con el peso corporal. Tomando como referencia un paciente de 65 kg de peso, las concentraciones de rivastigmina en el estado estacionario de un paciente de 35 kg serán aproximadamente del doble y las de un paciente de 100 kg aproximadamente iguales a la mitad. El efecto del peso corporal sobre la exposición farmacológica exige prestar una atención especial a la hora de aumentar la dosis en pacientes muy delgados (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La rivastigmina se libera adecuadamente del parche transdérmico en el plazo de 24 horas de aplicación dérmica; se libera del sistema aproximadamente el 50% de la carga de fármaco.

La exposición (AUC_{∞}) a la rivastigmina (y al metabolito NAP266-90) es máxima cuando se aplica el parche en la parte superior de la espalda, el pecho o el brazo. Llegado el caso de que no fuera posible aplicar el parche en alguno de esos tres sitios, todavía se puede aplicar sobre el abdomen o el muslo, aunque el médico debe tener presente que la exposición plasmática a la rivastigmina asociada a dichos sitios es entre un 20 y un 30% menor.

No se apreció ninguna acumulación importante de rivastigmina o del metabolito NAP226-90 en el plasma de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, salvo que las concentraciones plasmáticas del segundo día eran mayores que las del primero con los parches.

El perfil farmacocinético de los parches transdérmicos de rivastigmina fue comparable en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y en los afectados de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Distribución

La rivastigmina se fija poco a las proteínas plasmáticas (en un 40%). Atraviesa prontamente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución de 1,8-2,7 l/kg.

Metabolismo

La rivastigmina se metaboliza de forma rápida y extensa con una semivida de eliminación aparente en el plasma aproximadamente igual a 3,4 horas tras la retirada de un parche. La eliminación se ve constreñida por la velocidad de absorción (cinética *flip-flop*), lo cual explica la mayor semivida que se logra con la aplicación del parche ($t_{1/2}$ de 3,4 h) que con la

administración oral o intravenosa ($t_{1/2}$ de 1,4 h a 1,7 h). El fármaco se transforma principalmente en el metabolito descarbamilado mediante una reacción de hidrólisis catalizada por la colinesterasa. Dicho metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa *in vitro* (<10%). **Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que se existan 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. La depuración (*clearance*) total plasmática de rivastigmina fue de unos 130 litros/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y de 70 litros/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg, lo cual es coherente con una farmacocinética de rivastigmina no lineal y desproporcionada debida a la saturación de su eliminación.

La razón de AUC_{∞} entre el metabolito y el compuesto original fue de 0,7 con el parche y de 3,5 con la administración oral, lo cual revela que la transformación metabólica es mucho menor con el tratamiento dérmico. Se forma una cantidad menor de NAP226-90 tras la aplicación de un parche, presuntamente debida a la falta de metabolismo presistémico (primer paso por el hígado).

Eliminación

Se detectan cantidades ínfimas de rivastigmina inalterada en la orina; la excreción renal de metabolitos es la vía de eliminación principal. Tras la administración de ^{14}C -rivastigmina, la eliminación renal es rápida y prácticamente completa (>90%) en 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces.

Sujetos ancianos

La edad no afectó la exposición a la rivastigmina en los pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con parches de Exelon.

Sujetos con disfunción hepática

No se ha realizado ningún estudio con parches de Exelon en sujetos con disfunción hepática. Tras la administración oral, la $C_{\text{máx}}$ de rivastigmina fue un 60% mayor y el AUC de rivastigmina más del doble en los sujetos con disfunción hepática entre leve y moderada que en los sujetos sanos. Tras la administración de una dosis oral de 3 mg sola o de varias dosis orales de 6 mg dos veces al día, la depuración media de la rivastigmina oral en pacientes con disfunción hepática ($n=10$, demostrada por biopsia) fue un 60-65% menor en los pacientes con disfunción hepática leve ($n=7$, puntuación de Child-Pugh de 5-6) o moderada ($n=3$, puntuación de Child-Pugh de 7-9) que en los sujetos sanos ($n=10$). Estas alteraciones farmacocinéticas no afectaron la incidencia ni la intensidad de los efectos adversos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Sujetos con disfunción renal

No se ha realizado ningún estudio con parches de Exelon en sujetos con disfunción renal. Un análisis poblacional demostró que la depuración de creatinina no ejerce ningún efecto evidente sobre la concentración de rivastigmina o de su metabolito en el estado estacionario. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer

Se comprobó la eficacia de los parches de Exelon (de 10, 15 y 20) en los pacientes con demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer en un estudio fundamental de 24 semanas, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, y en su fase de ampliación, y en un estudio de 48 semanas con doble enmascaramiento y comparativo con un fármaco de referencia.

Se comprobó la eficacia de «Exelon parche 15» en los pacientes con demencia grave de tipo Alzheimer en un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento.

Demencia leve a moderada de Alzheimer

Estudio de 24 semanas comparativo con placebo

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo con placebo obtuvieron una puntuación de entre 10 y 20 en el Miniexamen Cognoscitivo (MMSE). Se determinó la eficacia con instrumentos independientes que permitieron evaluar esferas específicas a intervalos periódicos durante el período terapéutico de 24 semanas. Entre los instrumentos mencionados se encuentran la escala ADAS-Cog, que ofrece una valoración de la función cognitiva, la ADCS-CGIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-Impresión global del cambio por parte del investigador: se trata de una valoración general del paciente por parte del médico, que tiene en cuenta la información de la persona a cargo) y la escala ADCS-ADL (evaluación que la persona a cargo hace de las actividades de la vida cotidiana del paciente, tales como la higiene personal, el comer, el vestirse, la realización de las tareas del hogar, como hacer las compras, la capacidad de orientación en el entorno y las actividades relacionadas con la economía familiar). Los resultados de los tres instrumentos de evaluación en el período de 24 semanas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Resultados a las 24 semanas de las tres herramientas de evaluación obtenidos en pacientes con demencia leve a moderada de Alzheimer

	Exelon parche 10	Exelon cápsula 12 mg/día	Placebo
Población IT + IUOD	<i>N</i> = 251	<i>N</i> = 256	<i>N</i> = 282
ADAS-Cog	(<i>n</i> = 248)	(<i>n</i> = 253)	(<i>n</i> = 281)
Media inicial ± DE	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Media del cambio a las 24 semanas ± DE	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor de <i>p</i> frente al placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(<i>n</i> = 248)	(<i>n</i> = 253)	(<i>n</i> = 278)
Puntuación media ± DE	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valor de <i>p</i> frente al placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(<i>n</i> = 247)	(<i>n</i> = 254)	(<i>n</i> = 281)
Media inicial ± DE	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Media del cambio a las 24 semanas ± DE	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de <i>p</i> frente al placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* valor de $p \leq 0,05$ frente al placebo.

IT: intención de tratar; IUOD: imputación de la última observación disponible

¹ Basado en un ANCOVA, con el tratamiento y el país como factores y el valor inicial como covariable. Las cifras negativas de la ADAS-Cog indican una mejoría. Las cifras positivas de la ADCS-ADL indican una mejoría.

² Basado en el examen CMH (examen de Van Elteren) con bloques por país. Las puntuaciones de ADCS-CGIC < 4 indican una mejoría.

En la Tabla 6 se muestran los resultados del estudio de 24 semanas obtenidos en los pacientes que respondieron clínicamente al tratamiento. La mejoría clínicamente importante se definió a priori como un progreso de 4 puntos como mínimo en la escala ADAS-Cog y ningún deterioro en la ADCS-CGIC ni en la ADCS-ADL.

Tabla 6 Resultado de pacientes con una respuesta clínica importante en el estudio de 24 semanas, comparativo con placebo, realizado en pacientes con demencia leve a moderada de Alzheimer

	Pacientes cuya respuesta fue clínicamente significativa (%)		
	Exelon parche 10	Exelon en cápsula 12mg/día	Placebo
Progreso de 4 puntos como mínimo en la ADAS-Cog y ningún deterioro en la ADCS-CGIC ni en la ADCS-ADL	17,4*	19,0**	10,5

* Valor de $p < 0,05$, ** Valor de $p < 0,01$ frente a placebo

En estudios comparativos realizados por separado en pacientes chinos y japoneses con demencia de Alzheimer entre leve y moderadamente grave se obtuvieron resultados similares con «Exelon Parche 10».

Estudio de 48 semanas, comparativo con fármaco de referencia

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo con fármaco de referencia tenían una puntuación de 10-24 en el miniexamen cognoscitivo (MMSE). El estudio se diseñó para comparar la eficacia de «Exelon parche 15» frente a «Exelon parche 10» durante una fase terapéutica de 48 semanas con doble enmascaramiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentaban un declive funcional y cognitivo después de una fase terapéutica inicial de 24-48 semanas con una dosis de mantenimiento de «Exelon parche 10». Fue el investigador quien evaluó el declive funcional, mientras que el declive cognitivo se definió como una disminución de ≥ 2 puntos en la puntuación del MMSE desde la visita anterior o bien una disminución de ≥ 3 puntos desde el inicio. La eficacia se estableció mediante el uso de herramientas de evaluación, específicas de un dominio e independientes, que se aplicaron a intervalos regulares durante el período terapéutico de 48 semanas. Tales herramientas eran el ADAS-Cog (una escala que evalúa el funcionamiento de la cognición) y el ADCS-IADL (una subescala de la ADCS-ADL de las actividades de la vida cotidiana, que evalúa actividades instrumentales que, según se cree, implican actividades cognitivas más complejas y representan actividades funcionales clínicamente significativas de la vida cotidiana, entre ellas la gestión de la economía, la preparación de comidas, las compras, la capacidad de orientación personal en el entorno, la capacidad de quedarse solo sin atención de terceros, etc.). Los resultados de los dos instrumentos de evaluación en el período de 48 semanas se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 Media de los cambios desde el inicio con doble enmascaramiento en las puntuaciones de las escalas ADAS-Cog y ADCS-IADL con el paso del tiempo en pacientes con demencia leve a moderada de Alzheimer

Población Visita		Exelon parche 15 N = 265	Exelon parche 10 N = 271	Exelon parche 15 - Exelon parche 10			
		Media	Media	DMM C	IC del 95%	valor de <i>p</i>	
ADAS-Cog		(n = 264)	(n = 268)				
IUOD	Inicio	34,4	34,9				
	Semana 24 con DEN	Valor Cambio	35,4 1,0	37,1 2,2	-1,3	(-2,5, - 0,2)	0,027*
	Semana 48 con DEN	Valor Cambio	38,5 4,1	39,7 4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL		(n = 265)	(n = 271)				
IUOD	Inicio	27,5	25,8				
	Semana 24	Valor Cambio	26,0 -1,5	22,9 -2,8	1,7	(0,5, 2,9)	0,005*
	Semana 48	Valor Cambio	23,1 -4,4	19,6 -6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

ANCOVA – análisis de covariancia; IC – intervalo de confianza; DEN – doble enmascaramiento.

DMMC – diferencia en las medias minimocuadráticas; IUOD – imputación de la última observación disponible.

Puntuaciones de la escala ADAS-Cog: una diferencia negativa en la DMMC indica una mejoría superior con Exelon 15 cm² frente a Exelon 10 cm²

Puntuaciones de la escala ADCS-IADL: una diferencia positiva en la DMMC indica una mejoría superior con Exelon 15 cm² frente a Exelon 10 cm².

n es el número de pacientes con una evaluación inicial y en la visita correspondiente.

La DMMC, el IC del 95% y el valor de *p* se basan en un modelo ANCOVA ajustado por país y valores iniciales.

- Valor de *p* <0,05.

Demencia grave de Alzheimer

Estudio de 24 semanas, comparativo

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo tenían una puntuación de ≥ 3 y ≤ 12 en el miniexamen cognoscitivo (MMSE). El estudio se diseñó para comparar la eficacia de «Exelon parche 15» frente a «Exelon parche 5» durante una fase terapéutica de 24 semanas con doble enmascaramiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. La eficacia se estableció mediante el uso de herramientas de evaluación, específicas de un dominio e independientes. Tales herramientas eran la escala SIB (*Severe Impairment Battery*), la escala ADCS-ADL-SIV (*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activity of Daily Living-Severe Impairment Version*) y la escala ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change*).

La escala SIB: batería de deterioro grave que consta de 40 elementos y una puntuación que va de 0 a 100 puntos, a mayor puntuación menor deterioro de la función cognitiva.

La ADCS-ADL-SIV: estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-Actividades de la vida diaria-Versión adaptada al deterioro grave, se trata de una escala de 19 elementos para la evaluación que la persona a cargo hace de las actividades básicas e instrumentales de la vida cotidiana del paciente, que se ha utilizado en varios estudios de demencia moderada a grave de Alzheimer. La puntuación total va de 0 a 54 puntos, a mayor puntuación menor deterioro funcional.

La ADCS-CGIC: estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-Impresión global del cambio por parte del investigador, se trata de una valoración general del paciente por parte del médico, que tiene en cuenta la información de la persona a cargo.

Los resultados de los tres instrumentos de evaluación en el período de 24 semanas se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 Resultados a las 24 semanas de las tres herramientas de evaluación obtenidos en pacientes con demencia grave de Alzheimer

Población GCAM + IUOD	Exelon parche 15 N = 338	Exelon parche 5 N = 335
SIB	(n=336)	(n=334)
Media inicial \pm DE	69,3 \pm 21,54	68,3 \pm 22,79
Media del cambio a las 24 semanas \pm DE	-1,7 \pm 0,79	-6,6 \pm 0,79
Diferencia de medias por MC (IC del 95%)[1]	4,9 (2,80, 6,95)	
Valor de <i>p</i> [1]	<0,0001*	
ADCS-ADL-SIV	(n=333)	(n=319)
Media inicial \pm DE	29,7 \pm 11,29	29,1 \pm 11,94

Media del cambio a las 24 semanas \pm DE	-2,4 \pm 0,41	-3,6 \pm 0,42
Diferencia de medias por MC (IC del 95%)[1]	1,2 (0,16, 2,32)	
Valor de <i>p</i> [1]	0,0247*	
ADCS-CGIC		
	(n=313)	(n=315)
Sin cambios ni mejoría n (%)	184 (58,8)	143 (45,4)
Diferencia (IC del 95%)[2]	13,4 (5,65, 21,13)	
Valor de <i>p</i> [3]	0,0013*	

* Valor de $p \leq 0,05$

GCAM: grupo completo de análisis modificado.

IUOD: imputación de la última observación disponible.

MC: mínimos cuadrados.

ADCS-CGIC: se refiere al número (porcentaje) de pacientes sin cambios ni mejoría en la puntuación total.

[1] Obtenido a partir de un modelo ANCOVA con el tratamiento y el centro combinado como factores y la puntuación inicial (SIB o ADCS-ADL-SIV, respectivamente) como covariable.

[2] intervalo de confianza (IC) del 95% por aproximación normal.

[3] Del test chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), ajustado para el centro combinado.

Ensayos clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de Exelon en cápsulas en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ha quedado demostrada en un estudio clínico primario de 24 semanas, multicéntrico, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, así como en la fase extendida del mismo, sin enmascaramiento, de 24 semanas de duración. Los pacientes que participaron en dicho estudio obtuvieron puntuaciones de 10-24 en el miniexamen cognoscitivo (MMSE). Se comprobó la eficacia del fármaco mediante la utilización de dos escalas independientes a intervalos regulares durante el período terapéutico de 6 meses: La ADAS-Cog, que evalúa la cognición, y la ADCS-CGIC, que ofrece una valoración global.

La eficacia de los parches transdérmicos de Exelon en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se investigó en un estudio de seguridad farmacológica sin enmascaramiento. Los pacientes que participaron en este estudio debían obtener en el cribado una puntuación de 10-26 en el miniexamen cognoscitivo (MMSE). La eficacia se evaluó mediante el uso de dos escalas independientes a intervalos regulares. Dichas escalas eran la MDRS (Escala de Mattis de clasificación de la demencia, que mide la cognición según el rendimiento) y la ADCS-ADL.

Los resultados de las dos escalas en el período de 24 semanas se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9 Resultados de las escalas MDRS y ADCS-ADL a las 24 semanas

	Exelon parche 10 (9,5 mg/24 h) N = 273
Población IT + IUOD	
MDRS	(n = 273)
Media inicial ± DE	109,4 ± 19,6
Media del cambio a las 24 semanas ± DE	4,4 ± 12,91
ADCS-ADL	(n = 270)
Media inicial ± DE	50,1 ± 17,0
Media del cambio a las 24 semanas ± DE	-1,5 ± 10,91

¹ Los cambios positivos en la MDRS y en la ADCS-ADL indican una mejoría.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis únicas

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 de toxicidad tras dosis múltiples por vía oral o tópica efectuados en ratones, ratas, conejos, perros y cerdos Minipig[®] revelaron solamente los efectos asociados con una actividad farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en órganos afectados. En los estudios con animales, la administración oral y tópica fue limitada debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Mutagenia

La rivastigmina careció de poder mutágeno en ensayos de mutación génica y de daño primario del ADN *in vitro*. En los ensayos de daño cromosómico *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 de administración oral y tópica en ratones y en un estudio de 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). No se han llevado a cabo estudios dérmicos específicos en hembras grávidas de animales.

Tolerancia local

Los parches de rivastigmina no fueron fototóxicos ni se consideran sensibilizantes. En otros estudios de toxicidad dérmica, se apreció un leve efecto irritante en la piel de los animales de laboratorio, incluidos los animales testigos. Ello podría indicar que los parches de Exelon tienen la capacidad de inducir un eritema leve en los pacientes. Un estudio en conejos permitió identificar un leve poder irritante de ojos y mucosas por parte de la rivastigmina (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN IMPORTANTES).

INCOMPATIBILIDADES

Para evitar la interferencia con propiedades adhesivas del parche, no se debe aplicar ninguna crema, loción ni polvo en la zona cutánea donde se aplicará el parche transdérmico de Exelon.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Los parches de Exelon no deben utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Los parches de Exelon deben conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

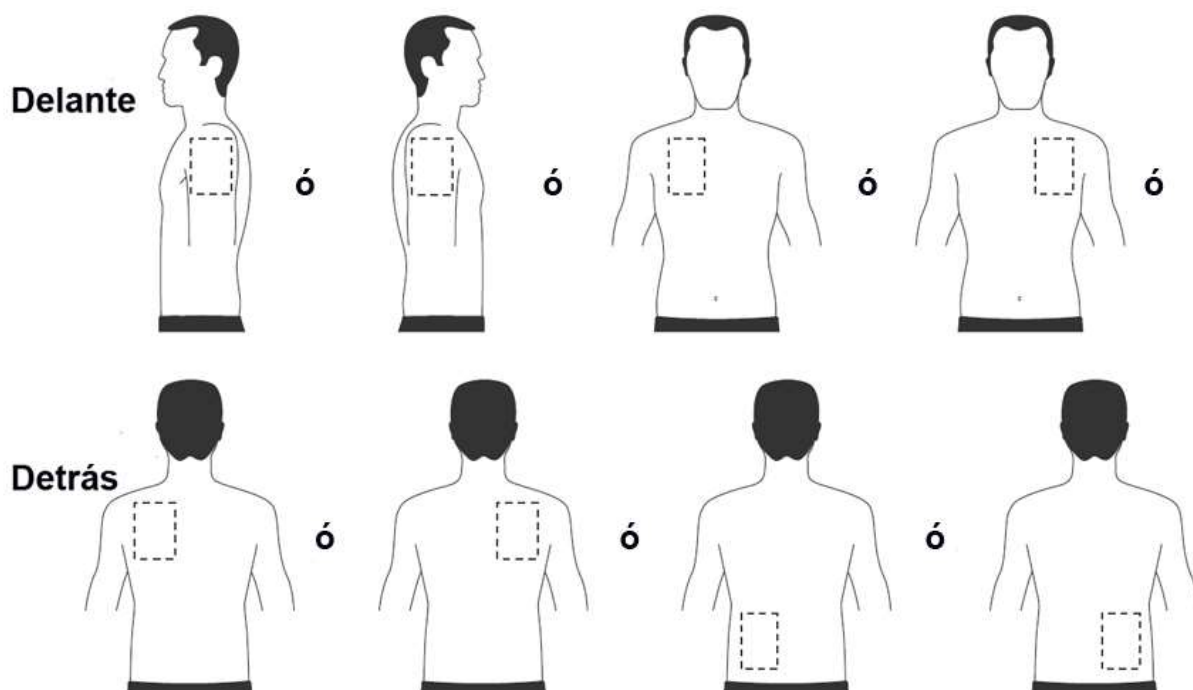
INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACIÓN

IMPORTANTE: Se colocará solamente un parche cada vez. Usted debe quitarse el parche de Exelon del día anterior antes de aplicarse uno nuevo. No corte el parche en trozos.

Dónde aplicar un parche de Exelon

- Antes de aplicar el parche de Exelon, asegúrese que su piel:
 - esté limpia y seca y no tenga vello.
 - no contenga polvo, aceite, humectante o loción (que podría impedir que el parche se adhiera a su piel correctamente).
 - no esté herida, no tenga sarpullido ni tenga irritaciones.
- **Cada 24 horas, retire delicadamente cualquier parche de Exelon que lleve puesto antes de aplicarse uno nuevo. El hecho de llevar varios parches en el cuerpo hará que usted se exponga a una cantidad excesiva y potencialmente peligrosa de medicamento.**
- Aplique **SOLAMENTE UN** parche al día en **UNO** de los lugares siguientes (que se muestran en las imágenes aquí abajo):
 - la parte superior del brazo, izquierdo **o** derecho, **o**
 - la parte superior del pecho, a la izquierda **o** a la derecha, **o**
 - la parte superior de la espalda, a la izquierda **o** a la derecha, **o**
 - la parte inferior de la espalda, a la izquierda **o** a la derecha.

Evite aquellos lugares que estén en estrecho contacto con la prenda de vestir, pues el parche puede despegarse.



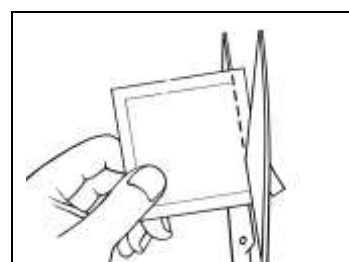
Cuando cambie de parche, aplique el nuevo parche en otra zona de la piel (por ejemplo, del lado derecho del cuerpo un día, y del lado izquierdo al día siguiente). No aplique un parche nuevo en el mismo lugar antes de haber dejado transcurrir una semana como mínimo.

Cómo aplicar un parche de Exelon

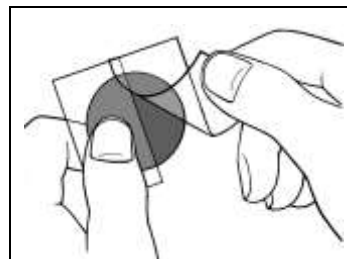
El parche es un producto delgado, opaco y de plástico que se adhiere a la piel. Cada parche se acondiciona en un sobre sellado que lo protege hasta que usted esté listo para ponérselo. No abra el sobre ni extraiga el parche hasta justo antes de su aplicación.

Cada 24 horas, retire delicadamente cualquier parche de Exelon que lleve puesto antes de aplicarse uno nuevo. El hecho de llevar varios parches en el cuerpo hará que usted se exponga a una cantidad excesiva y potencialmente peligrosa de medicamento.

- Cada parche se acondiciona en su propio sobre protector sellado.
No abra el sobre hasta que vaya a aplicarse el parche.
Desgarre o corte el sobre por la hendidura y saque el parche.



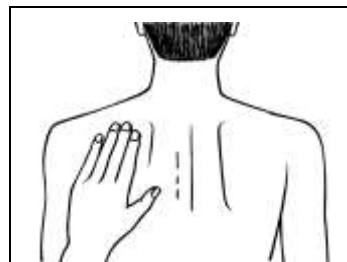
- Una membrana de protección recubre la parte adhesiva del parche.
Desprenda la mitad de la membrana y no toque la parte adhesiva del parche con los dedos.



- Apoye el lado adherente del parche contra la parte superior o inferior de la espalda, la parte superior del brazo o el pecho y posteriormente desprenda la otra mitad de la membrana de protección.



- Luego, presione firmemente el parche con la palma de la mano **durante 30 segundos como mínimo** hasta que los bordes se adhieran bien.

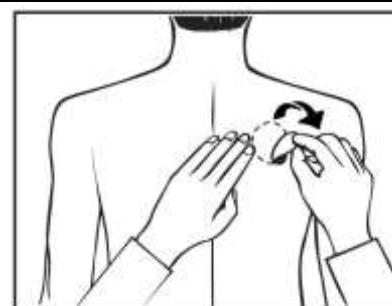


- Si le parece útil, puede escribir sobre el parche de Exelon (el día de la semana, por ejemplo) con un bolígrafo de punta fina.

El parche de Exelon debe llevarse siempre puesto hasta el momento de su reemplazo por uno nuevo. Puede usted probar a ponerse el parche nuevo en distintas zonas hasta encontrar las que le resulten más cómodas y donde el parche no roce la ropa.

Cómo quitarse un parche de Exelon

Tire suavemente de uno de los bordes del parche hasta que éste se desprenda por completo.



Si quedan restos de adhesivo sobre la piel, limpie suavemente la zona con agua templada y jabón suave o use aceite de bebés para eliminarlo. No use alcohol ni otros disolventes.

líquidos (quitaesmalte u otros disolventes).

Cómo desechar un parche de Exelon

Una vez que ha despegado el parche, dóblelo por la mitad con los flancos adherentes hacia adentro y presiónelos. Coloque el parche utilizado en su sobre original y elimínelo con toda seguridad fuera del alcance y de la vista de los niños. Lávese las manos con agua y jabón después de desechar el parche. En caso de contacto con los ojos o si después de manipular el parche los ojos se enrojecen, enjuáguese inmediatamente con una gran cantidad de agua y acuda al médico si los síntomas persisten.

¿Puede usted mantener el parche en su piel cuando se baña, va a nadar o a tomar el sol?

- El baño, la natación o la ducha no deberían dañar el parche. Si usted va a nadar, puede llevarlo adherido bajo el traje de baño. Asegúrese de que el parche no se afloje cuando realiza dichas actividades.
- No exponga el parche a ninguna fuente de calor externo (luz solar intensa, saunas, solarios) durante largos períodos.

¿Qué hacer si el parche se despega?

Si el parche se despega, póngase uno nuevo hasta que finalice el día y luego reemplácelo al día siguiente a la hora habitual.

Prospecto Internacional

Este folleto fue aprobado por última vez: Mayo 2016

2015-PSB/GLC-0799-s