



## Rivastigmina parche transdérmico

### ■ Descripción del medicamento

<b>Principio Activo:</b>	Rivastigmina
<b>Nombre comercial (laboratorio):</b>	Exelon (Novartis), Prometax (Esteve)
<b>Presentación:</b>	Parche transdérmico de 4,6 mg y de 9,5mg
<b>Grupo terapéutico:</b>	Anticolinesterásicos, N06DA03
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Con receta médica. Visado de inspección. DH
<b>Fecha de autorización:</b>	Noviembre 2008
<b>Fecha de evaluación:</b>	Agosto de 2009



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente



No supone un avance terapéutico



Aporta en situaciones concretas



Modesta mejora terapéutica



Importante mejora terapéutica

### Resumen

■ La rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa indicado en la demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente grave. Estaba disponible por vía oral, y recientemente se ha comercializado como parche transdérmico. Su dosis inicial es de 4,6mg/24 y la dosis terapéutica recomendada 9,5mg/24h.

■ **Los parches de rivastigmina de 9,5mg/24h han demostrado la no inferioridad frente a las cápsulas a dosis de 6mg/12h** y superior a placebo en el único ensayo clínico de eficacia. Este ensayo también evaluaba la dosis de 17,4mg/24h de rivastigmina transdérmica pero la EMEA decidió no aprobarla por presentar un balance beneficio/riesgo negativo. **El parche de 4,6mg no ha mostrado eficacia y no debe usarse como dosis de mantenimiento.**

■ La incidencia global de reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con rivastigmina parche de 9,5mg (50,5%) que con cápsulas (63,3%). Los efectos secundarios gastrointestinales fueron los más frecuentes, siendo menor su incidencia con parches (náuseas 7,2%, vómitos 6,2%) que con cápsulas (náuseas 23,1%, vómitos 17%). No obstante el abandono del tratamiento por efectos adversos fue del 11% con los parches de 9,4mg/24h y del 9% con las cápsulas.

■ El coste anual del tratamiento con rivastigmina parches es similar al de las cápsulas de rivastigmina y al de los otros anticolinesterásicos: donepezilo y galantamina, pero considerablemente inferior al coste de la rivastigmina en solución.

■ Hasta el momento no se han realizado ensayos de rivastigmina en parches frente a otros inhibidores de la acetilcolinesterasa. En cuanto a su eficacia clínica ha demostrado ser no inferior a la formulación en cápsulas, con menos náuseas y vómitos. En este sentido, los parches podría ser una alternativa para pacientes con intolerancia oral y problemas de deglución en tratamiento con rivastigmina cápsulas ya que su coste es menor que el de la rivastigmina en solución.

### Indicaciones aprobadas<sup>1</sup>

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. A diferencia de rivastigmina oral (cápsulas y solución), no esta aprobada la indicación para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

### Mecanismo acción<sup>1</sup>

Es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, cuya función sería facilitar la neurotransmisión colinérgica al elevar la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente intactas.

### Posología<sup>1</sup>

La dosis inicial es de 4,6mg/24h. Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento y si es bien tolerado, puede aumentarse a 9,5mg/24h, la dosis diaria de mantenimiento. Si se interrumpe el tratamiento varios días, el tratamiento debe reiniciarse con 4,6mg/24h.

### Farmacocinética<sup>1</sup>

La absorción es lenta, alcanzando concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1h y máximas a las 10-16h. Las concentraciones valle son el 50% de las pico, mientras que con la vía oral disminuyen prácticamente a cero. Se metaboliza ampliamente, principalmente por hidrólisis y se excreta casi completamente por vía renal (>90%).

## Eficacia clínica <sup>1-3</sup>

La eficacia se ha establecido en base a un solo ensayo clínico. Se trata de un ensayo doble ciego de 24 semanas de duración, sobre 1.195 pacientes con MMSE (Mini-Mental State Examination) entre 10 y 20, en el que se comparan la eficacia del parche de 17,4mg/24h y de 9,5mg/24h frente a placebo y frente a rivastigmina 6mg/12h capsulas como comparador activo. No hay ensayos comparativos frente a otros inhibidores de la colinesteras.

La eficacia se estableció mediante la valoración, a intervalos regulares durante las 24 semanas, de las escalas ADAS-Cog (escala de valoración cognitiva), ADAS-CGIC (escala de valoración de cambios de conducta, funcionamiento social y actividades) y ADCS-ADL (evaluación realizada por el cuidador principal sobre las habilidades para las actividades de la vida diaria). El objetivo del estudio era probar cuatro hipótesis, tres de las cuales hacían referencia al parche de 17,4mg/24h que finalmente la EMEA decidió no aprobar por su alta incidencia de efectos adversos y por un balance beneficio riesgo desfavorable. El ensayo sólo consideró la hipótesis de superioridad del parche de 9,5mg/24h frente a placebo en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC. Los resultados, medidos como diferencias frente a placebo entre la puntuación final y la basal fueron todos estadísticamente significativos. A pesar de no tratarse de una de las hipótesis del ensayo, rivastigmina transdérmica 9,5mg/24h demostró la no inferioridad frente a rivastigmina cápsulas 6mg/12h.

## Seguridad (Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones) <sup>2-5</sup>

La incidencia global de **efectos adversos** fue menor con rivastigmina parches 9,5mg/24h (50,5%) que con cápsulas (63,3%) y superior a la de placebo (46,0%). Las reacciones adversas gastrointestinales incluyendo náuseas y vómitos fueron las más frecuentes, y su incidencia fue menor en el grupo de rivastigmina en parches 9,5mg/24h que en el grupo tratado con cápsulas (náuseas 7,2% frente a 23,1%, vómitos 6,2% frente a 17% respectivamente). Sin embargo, el número de abandonos del tratamiento debido a efectos adversos fue del 11% en los pacientes tratados con rivastigmina parches y del 9% en los pacientes tratados con rivastigmina cápsulas.<sup>5</sup>

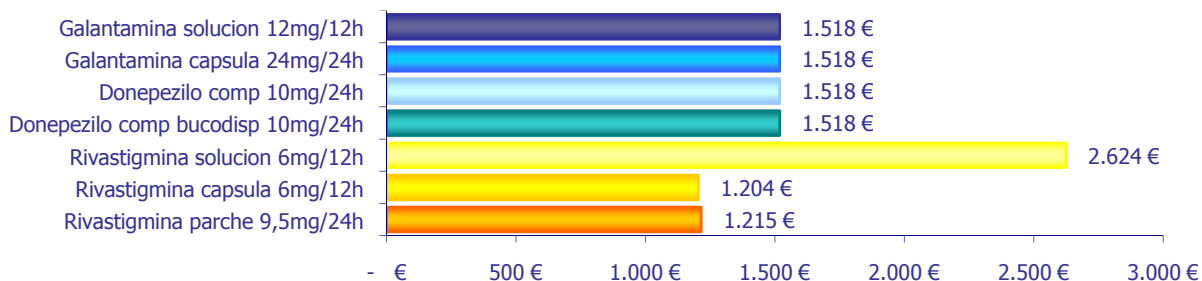
Los principales efectos adversos notificados en los ensayos fueron los siguientes: frecuentes (*náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, anorexia, astenia, disminución de peso, ansiedad, depresión, delirio, síncope, cefalea, infecciones del tracto urinario, reacciones cutáneas en el lugar de administración, pirexia*), poco frecuentes (*bradicardia, úlcera gástrica*), y muy raras (*síndromes extrapiramidales*).

**Precauciones<sup>1</sup>:** si se interrumpe el tratamiento varios días debe reiniciarse con la dosis de 4,6mg/24h. Debe monitorizarse el peso porque puede disminuir. Precaución en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción, úlcera gástrica o duodenal activa o predisposición a estas enfermedades, predisposición a convulsiones, a obstrucción urinaria y si tienen antecedentes de asma o EPOC. Puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. Evitar el contacto con los ojos tras la manipulación del parche.

## Conveniencia

La formulación en parches no ha eliminado la necesidad de titular la dosis y se administra una vez al día, igual que otros fármacos del mismo grupo como donepezilo y galantamina. A pesar que la menor incidencia de náuseas y vómitos podría permitir alcanzar dosis más altas en los pacientes con intolerancia a las formulas orales, la evidencia disponible hasta el momento no ha demostrado ni que permita alcanzar mayores dosis, ni que mejore la eficacia o la adherencia, por lo que las ventajas de la formulación transdérmica aún no han sido bien establecidas

## Coste Comparativo (Importe PVP+ IVA por paciente y año).



\*Fuente:GAIA.Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut mayo2009.

## Lugar en terapéutica

Rivastigmina 9,5mg/24h en parches ha demostrado su no inferioridad a rivastigmina en cápsulas con mejor tolerabilidad en cuanto a la incidencia de náuseas y vómitos. Puede ser una alternativa a las cápsulas de rivastigmina para los pacientes con intolerancia oral por náuseas y/o vómitos y problemas de deglución, ya que su coste es menor que la rivastigmina solución. No hay ensayos que comparen eficacia y/o seguridad de rivastigmina parche frente a galantamina o donepezilo.

## Bibliografía

- 1- Ficha técnica de Exelon® (rivastigmina). Laboratorio Novartis. 2007.
- 2- Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(5):456-67.
- 3-Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(4 Suppl 1):S14-22.
- 4- National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2007: 111.
- 5- Groosberg G, Sadowsky C, Frosti H, Frölich L, Ngel J, Tekin S, Zechner S Ros J, Orgogozo JM. Safety and tolerability of the rivastigmine patch: results of a 28-week open-label extension. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009 Apr-Jun;23(2):158-64.
- 6- Winblad B, Kawata AK, Beusterien M, Thomas SK, Wimo A, Lanr R, Fillit H, Blesa R. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer Disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:485-491.
- 7-Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou, Tzolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimers Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2): CD001191.
- 8- Guay DR. Rivastigmine transdermal patch: role in the management of Alzheimer's disease. *Consult Pharm* 2008 Aug;23(8): 598-609..

**Autor:** María José de Juan García (Farmacéutica Residencia Llar dels Ancians –HUSD)

**Revisores:** Ana-Aurelia Iglesias (Farmacéutica de Atención Primaria-Sector Llevant), Laura Álvarez (Farmacéutica Atención Primaria – Sector Ponent. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta)