



## Comisión de Evaluación de Medicamentos

# Rivastigmina parche transdérmico para Alzheimer

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Rivastigmina

**Indicación clínica:** Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

**Autores:** María José De Juan García

**Revisores:** Ana Aurelia Iglesias, Laura Álvarez

**Septiembre 2009**

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Rivastigmina

**Nombre comercial:** Exelon ®, Prometax ®

**Laboratorio:** Novartis, Esteve

**Grupo terapéutico:** Anticolinesterásicos. Código ATC: N06DA03

**Vía de administración:** Tópica, transdérmica

**Tipo de dispensación:** Receta médica. Visado de inspección.

**Vía de registro:** centralizado (EMA)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)
Exelon 4,6 mg parches	30	660037	114,27
Exelon 4,6 mg parches	60	660038	200
Exelon 9,5 mg parches	60	660039	200
Prometax 4,6 mg parches	30	660178	114,27
Prometax 4,6 mg parches	60	660179	200
Prometax 9,5 mg parches	60	660177	200

### 3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 3.1 Mecanismo de acción (1)

La rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, facilita la

neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Puede así tener un efecto beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia **tipo de** Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un enlace covalente, dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En voluntarios sanos jóvenes, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitorio máximo. La inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa en el LCR fue similar a la de la AChE.

### **3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas**

AEMyPS/EMA: Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

FDA: Tratamiento de la demencia leve a moderada tipo Alzheimer. Tratamiento de la demencia leve a moderada asociada a enfermedad de Parkinson.

### **3.3 Posología y administración (1)**

El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer.

Como con cualquier tratamiento en pacientes con demencia, sólo debe iniciarse el tratamiento con rivastigmina si se dispone de un cuidador que regularmente administre y controle el tratamiento. El tratamiento debe mantenerse o reinstaurarse tras una RAM solo si se observa beneficio y respuesta clínica.

#### **Dosis inicial**

Se inicia el tratamiento con 4,6 mg/24 h. Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si la tolerancia es buena, esta dosis puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis terapéutica recomendada

#### **Dosis de mantenimiento**

La dosis de mantenimiento que puede utilizarse mientras el paciente obtenga beneficio terapéutico es de 9,5mg/24h. Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, debe interrumpirse el tratamiento temporalmente hasta que se hayan resuelto estas reacciones adversas. El tratamiento con el parche transdérmico puede reiniciarse a la misma dosis si no se ha interrumpido más de varios días. En caso contrario, el tratamiento debe iniciarse con 4,6 mg/24 h.

**La dosis de 4,6mg/24h no es una dosis terapéutica eficaz y no debe utilizarse como dosis de mantenimiento.**

#### **Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos**

Dado que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable de rivastigmina, los pacientes en tratamiento con cápsulas o solución oral pueden cambiarse a parches

transdérmicos de la siguiente manera:

ORAL (mg/24 h)	PARCHES (mg/24 h)
3	4,6
6	4,6
9	9,5
12	9,5

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis vía oral.

Si la dosis oral de 9 mg/día no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar inicialmente a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.

### **Forma de administración**

Se debe instruir al paciente o cuidador en el uso de los parches.

Los parches deben aplicarse una vez al día sobre la piel intacta, sana, limpia, seca y sin pelo de la zona alta o baja de la espalda, de la parte superior del brazo o pecho o en una zona donde no roce con la ropa ajustada. Debe aplicarse presionando firmemente contra la piel hasta que los bordes estén bien pegados. Puede utilizarse en todas las situaciones cotidianas, incluso durante el baño o épocas calurosas.

No se recomienda aplicar el parche transdérmico ni en el muslo ni en el abdomen, debido a que se ha observado una disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina cuando se utiliza en estas zonas del cuerpo.

Se debe evitar repetir exactamente la misma zona de piel para la aplicación del parche transdérmico al menos durante 14 días para minimizar el riesgo potencial de irritación. No deben aplicarse lociones, linimentos, polvos o cremas sobre la piel en la que se va a pegar el parche.

El parche transdérmico debe sustituirse por uno nuevo cada 24 horas. Sólo debe llevarse un parche transdérmico al mismo tiempo.

El paciente o cuidador debe lavarse las manos después de manipular el parche y evitar el contacto con los ojos.

**Insuficiencia renal:** no es necesario un ajuste de dosis.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción:**

La absorción transdérmica es lenta, se alcanzan concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1 hora. La C<sub>max</sub> se alcanza a las 10-16 horas. A dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante unos 40 minutos de media hasta que la absorción del nuevo parche transdérmico vuelve a ser más rápida que la eliminación y los niveles plasmáticos comienzan de nuevo a aumentar, alcanzando nuevamente el pico aproximadamente a las 8 horas. En el estado

estacionario las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las pico, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, con la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas. El índice de fluctuación es menor entre las concentraciones valle y pico que con la formulación oral.

La variabilidad interindividual de los parámetros en el estado estacionario fue como máximo del 45% (Cmax) y 43% (AUC 0-24h) con el uso del parche transdérmico, y del 71% y 73% respectivamente, tras la administración de la forma oral.

Se ha observado una relación entre la exposición al principio activo en el estado estacionario y el peso corporal. En comparación con un paciente de 65 kg de peso, las concentraciones de rivastigmina en estado estacionario aproximadamente se duplicarían en un paciente de 35 kg y se reducirían a la mitad en uno de 100 kg. Debido al marcado efecto del peso corporal en la exposición al principio activo, se recomienda una especial atención al ajuste de dosis (escalada) en pacientes con peso corporal < 50 kg.

La exposición (AUC $_{\infty}$ ) a rivastigmina (y a su metabolito NAP266-90) fue máxima tras aplicar el parche transdérmico en la parte superior de la espalda o del brazo o en el pecho y aproximadamente un 20-30% menor cuando se aplicó en el abdomen o en el muslo.

### **Distribución**

La rivastigmina se une débilmente a proteínas (aproximadamente 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen de distribución aparente que oscila entre 1,8-2,7 l/kg.

### **Metabolismo**

Se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche. La velocidad de absorción es un factor limitante de la eliminación (cinética *flip-flop*), lo que explica la  $t_{1/2}$  más larga con el parche transdérmico (3,4 h) que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7h). La vía principal del metabolismo de rivastigmina es la hidrólisis mediada por la colinesterasa, dando lugar al metabolito NAP226-90. *In vitro* este metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Según la evidencia de estudios *in vitro* y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina.

### **Excreción**

La excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. Los estudios realizado demuestran que tras la administración oral de rivastigmina marcada con  $^{14}\text{C}$ , la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por heces.

## 4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Actualmente, el papel de los inhibidores de la colinesterasa en la enfermedad de Alzheimer es controvertido ya que ninguno de los fármacos ha logrado demostrar en ensayos clínicos el grado de eficacia que se considera clínicamente relevante (7,8). El NICE (4) recomienda cualquiera de los tres, donepezilo galantamina o rivastigmina, como opciones sólo para el grado de demencia moderado. El tratamiento debe ser evaluado periódicamente y mantenerse sólo mientras se aprecie una respuesta clínica.

### 4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se efectúa una búsqueda bibliográfica en Pubmed con fecha 17 de julio de 2009 con el criterio *rivastigmine transdermal patch release*, aplicando los límites "Humans", "Randomized Controlled Trial", "clinical trial" "review" "practice guideline" "Languages: english y spanish" obteniéndose 23 resultados. Se incluye la valoración de la extensión en abierto del estudio IDEAL para la valoración de la seguridad.

Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer: La eficacia de rivastigmina parche transdérmico en demencia de Alzheimer se ha demostrado en un solo ensayo clínico doble ciego de 24 semanas de duración y en su fase de extensión abierta, que ha sido objeto de dos publicaciones (2,3). Este ensayo compara la eficacia del parche transdérmico con las cápsulas y el placebo. Los pacientes incluidos tenían una puntuación basal en el MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-20. La eficacia se estableció mediante el uso herramientas de valoración específicas independientes que se aplican en intervalos regulares durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. Estas escalas son el ADAS-Cog (medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento), el ADCS-CGIC (valoración global de cambios de conducta, funcionamiento social y actividades del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y el ADCS-ADL (evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como aseo personal, alimentación, vestirse, rutinas domésticas como hacer compras, capacidad de orientación en los alrededores, así como la participación en actividades financieras).

El objetivo del estudio era probar cuatro hipótesis por este orden:

1. Superioridad del parche de 17,4 mg/24h sobre el placebo en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.
2. No inferioridad del parche de 17,4 mg/24h frente a las cápsulas a dosis de 12mg/24 h en la ADAS-Cog (margen de no inferioridad: 1,25 puntos).
3. Superioridad del parche de 9,5 mg/24h sobre el placebo en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.
4. Superioridad del parche de 17,4 mg/24h sobre el placebo en la escala ADCS-ADL.

El parche de 17,4 mg/24h no fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debido a su alta incidencia de efectos adversos (diarrea, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito, pérdida de peso, insomnio, ansiedad, cardiopatías) lo que hace que tres de las cuatro hipótesis

planteadas en el ensayo sean irrelevantes para esta evaluación.

Un cambio negativo en el ADAS-Cog indica mejora. Un cambio positivo de ADCS-ADL indica mejora. Puntuaciones ADCS-CGIC < 0 = a 4 indican mejora.

No hay ensayos comparativos frente a otros inhibidores de la colinesterasa.

#### 4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

<b>Referencia: 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.</b>			
<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con placebo y con comparador activo.  <b>Pacientes EVALUADOS SEGÚN ANÁLISIS DE</b> "población ITT-LOCF (INTENT-TO-TREAT Last Observation Carried Forward)": 789 pacientes  <b>Objetivo:</b> Comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de rivastigmina en parches con rivastigmina cápsulas y con placebo.  <b>RAMAS DE TRATAMIENTOS (POBLACIÓN ANÁLISIS % RESPONDEDORES):</b> parche transdérmico 9,5mg/24h (N=251); cápsulas 12mg/día (N=256); placebo(N=282).  <b>Duración del estudio:</b> 24 semanas; 16 semanas de titulación y 8 semanas a dosis máximas.  <b>Criterios de inclusión:</b> pacientes con edad de 50-85 años, con diagnóstico de demencia de Alzheimer según el DSM-IV, MMSE de 10-20 (media 16,5 considerada demencia moderada). Debían vivir acompañados o estar en contacto diario con un cuidador responsable.  <b>Criterios exclusión:</b> cualquier otro tipo de demencia, enfermedades graves que pudieran interferir en la evaluación del paciente, nuevo uso de psicotropos dopaminérgicos, inhibidores de la colinesterasa o anticolinérgicos durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización.  <b>Variable principal:</b> cambio en la semana 24 respecto al valor basal en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.</p>			
Variable principal	RIV-pche 9,5/24h	RIV- caps 12mg/dia	PLACEBO
<p><b>Cambio en la puntuación de la escala ADAS-Cog:</b>                      -Media basal +/- DE                      -Cambio medio a las 24 sem+/- DE.                      -Valor de p versus placebo.</p>	<p>N= 248                      27± 10,3                      -0,6 ± 6,4                      0,005</p>	<p>N= 253                      27,9 ± 9,4                      -0,6 ± 6,2                      0,003</p>	<p>N=281                      28,6 ± 9,9                      1,0 ± 6,8</p>
<p><b>Cambio en la puntuación de la escala ADCS-CGIC</b>                      -Puntuación media +/- DE.                      - Valor de P versus placebo.</p>	<p>N= 248                      3,9 ± 1,2                      0,010</p>	<p>N= 253                      3,9 ± 1,25                      0,009</p>	<p>N=278                      4,2 ± 1,26</p>
Variable secundaria	RIV-pche 9,5/24h	RIV- caps 12mg/dia	PLACEBO
<p><b>ADCS-ADL</b>                      -Media basal +/- DE                      -Cambio medio a las 24 sem+/- DE.                      -Valor de p versus placebo.</p>	<p>N= 247                      50,1 ± 16,3                      -0,1 ± 9,1                      0,013</p>	<p>N= 254                      49,3 ± 15,8                      -0,5 ± 9,5                      0,039</p>	<p>N=281                      49,2 ± 16                      -2,3 ± 16</p>
<p><i>N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RIV-pche= rivastigmina parche transdérmico; RIV-caps= rivastigmina</i></p>			

Análisis post-hoc de los datos de preferencia de los cuidadores (6) del estudio IDEAL:

Al inicio y a las semanas 8 y 24 se utilizó el cuestionario ADCPQ ( The AD Caregiver Preference Questionnaire) para evaluar las expectativas, preferencias y satisfacción con el tratamiento. A la semana 24, el 72% de los 1059 cuidadores que completaron el cuestionario mostraron preferencia por el parche respecto a las cápsulas, especialmente en lo referente a facilidad de uso (64%) y facilidad de seguimiento del horario de administración (74%). Se desconoce si esta preferencia supone una mejora en el cumplimiento. Los pacientes del estudio vivían en la comunidad

acompañados o solos pero en contacto diario con un cuidador. No se incluye en el estudio a ancianos institucionalizados por lo que se desconoce la relevancia de esta preferencia de los cuidadores en este grupo de población anciana.

## **.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

La eficacia de la rivastigmina en parches se ha establecido en base a un solo ensayo clínico sobre 1.195 pacientes de entre 50 y 85 años con diagnóstico de Alzheimer y puntuación MMSE entre 10 y 20. La duración fue corta (24 semanas) las dosis se titulaban durante 16 semanas y la fase de mantenimiento fue durante 8 semanas. Tres de las cuatro hipótesis iniciales hacían referencia al parche de 17,4mg que no fue aprobado por la EMEA por sus efectos adversos, por lo que sólo una de las hipótesis se pudo evaluar, la que hacía referencia al parche de 9,5mg/24h. Se consideró probada la hipótesis de la superioridad de los parches de 9,5 respecto a placebo. Aunque no figuraba como hipótesis en el ensayo, se comenta que la comparación del parche con las cápsulas revela no inferioridad.

Las diferencias respecto a placebo entre la puntuación basal y la final fueron estadísticamente significativas para los valores de las tres escalas tanto para la rivastigmina en parches como para las cápsulas. Al igual que con los otros medicamentos antidemencia, se obtienen resultados estadísticamente significativos pero ninguno de ellos ha logrado demostrar en ensayos clínicos el grado de eficacia que se considera clínicamente relevante, por lo que su utilidad es controvertida.

En el estudio la asignación aleatoria se describe correctamente, se realiza un seguimiento del paciente, indicando tanto el porcentaje como las causas de los abandonos y las exclusiones y se realiza el análisis por intención de tratar. La duración de 6 semanas puede resultar corta para evaluar una patología crónica como la demencia.

La comparación de la rivastigmina transdérmica se ha realizado sólo frente a placebo y no se dispone de estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia frente a rivastigmina cápsulas o estudios frente a otros fármacos antidemencia. Los autores concluyen no-inferioridad frente a cápsulas aunque no figuraba en las hipótesis del ensayo, ni se realiza el análisis estadístico sobre la población por protocolo, que sería lo indicado en los estudios de no-inferioridad.

## **4.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**MTRAC Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. (enero 2008):** la evidencia de eficacia de la rivastigmina (tanto oral como transdérmica) es débil dado que los efectos beneficiosos observados en general son pequeños y se utilizan medidas de naturaleza subjetiva para la evaluación.

**The Medical Letter (marzo 2008).** Rivastigmina parches 9,5mg/24h parece ser igual de efectiva que rivastigmina vía oral y mejor tolerada.

**UKMi New Medicines Profile (Marzo 2008):** Puede ser una alternativa a los anticolinesterásicos vía oral para algunos pacientes. Sin embargo la evidencia de su eficacia es limitada. Puede preferirse

por los cuidadores pero se desconoce si mejora el cumplimiento.

**IT del Sistema Nacional de Salud (enero 2009).** La presentación en parches transdérmicos facilita el ajuste de dosis a las condiciones clínicas de los pacientes y supone mayor comodidad. Supone una ventaja terapéutica respecto a la administración oral en poblaciones especiales.

**Comité Mixto: Comité de Evaluación de Nuevos medicamentos de Euskadi (Abril 2009) y de Navarra (mayo 2009) :** no supone un avance terapéutico.

**Micromedex (julio 2009):** Grado de recomendación IIa, Grado de evidencia categoría B.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La incidencia global de reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con rivastigmina 9,5mg/24 h parches transdérmicos que en los pacientes tratados con dosis de 3 a 12 mg/día en forma de cápsulas (50,5% frente a 63,3% cápsulas y superior que en los tratados con placebo (46%). Las reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas y vómitos, fueron las más frecuentes en pacientes que recibieron tratamiento activo, con una frecuencia menor en el grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos que en el grupo de cápsulas (náuseas 7,2% frente a 23,1% y vómitos 6,2% frente a 17,0%, respectivamente; el 5,0% y 3,3% de los pacientes con placebo notificaron náuseas y vómitos respectivamente). Estos datos se confirman con el estudio de extensión de 28 semanas (ver 5.2). 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.

Las reacciones adversas registradas en 291 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con rivastigmina parches transdérmicos en el ensayo clínico principal, enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia ( muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raras  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; muy raras  $< 1/10.000$ ), fueron:

**Infecciones:** frecuentes: Infecciones del tracto urinario

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: Anorexia

**Trastornos psiquiátricos** Frecuentes: Ansiedad, depresión, delirio.

**Trastornos del sistema nervioso** Frecuentes: Dolor de cabeza, síncope Muy raras: Síntomas extrapiramidales.

**Trastornos cardíacos** Poco frecuentes: Bradicardia

**Trastornos gastrointestinales** Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal  
Poco frecuentes: Úlcera gástrica

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Frecuentes: Rash

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Frecuentes: Reacciones cutáneas en el lugar de administración (eritema prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso.

**Irritación de la piel** Las reacciones cutáneas se evaluaron en cada visita utilizando una escala de medida de la irritación cutánea que valora el grado de gravedad de los siguientes síntomas en el lugar de administración: eritema, edema, descamación, fisuras, prurito y dolor/picor/ardor. Los síntomas más frecuentes con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron eritema muy leve (21,8%), leve (12,5%) o moderado (6,5%) y prurito muy leve (11,9%), leve (7,3%) o moderado (5,0%). Los síntomas graves más frecuentes fueron prurito (1,7%) y eritema (1,1%).

La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de administración y causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h parche transdérmico.

Las siguientes reacciones adversas se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos: mareos (muy frecuentes); agitación, somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); insomnio, caídas accidentales, pruebas de la función hepática elevadas (poco frecuentes); crisis epilépticas, úlcera duodenal, angina de pecho (raras); arritmia cardiaca (p.ej. bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial y taquicardia) hipertensión, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, alucinaciones (muy raras); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En su conjunto, el perfil de seguridad de rivastigmina parches es similar al de rivastigmina cápsulas pero con menor incidencia de náuseas y vómitos.

## 5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos disponibles

Groosberg G, Sadowsky C, Frostí 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.

### Extensión de 28 semanas de duración del EC de 24 semanas

**Pacientes:** n= 870 (de los 970 que completaron el EC de 24 semanas)

**Objetivo:** evaluar la tolerabilidad y seguridad a largo plazo del parche de rivastigmina

**Tratamientos y duración del estudio:** extensión de 28 semanas del ensayo clínico de 24 semanas de duración.

**Criterios de inclusión:** pacientes con edad de 50-85 años, con diagnóstico de demencia probable Alzheimer según el DSM-IV, MMSE de 10-20.

**Criterios exclusión:** pacientes enfermedades avanzadas, progresivas, graves que pudieran interferir en la evaluación del paciente. Uso de fármacos en investigación, inhibidores de la colinesterasa o memantina durante las cuatro semanas previas a la randomización.

**Variable principal:** número de efectos adverso y su gravedad, en las semanas 24, 28, 32, 36 40, 46 y 52.

	10 cm <sup>2</sup> patch (n=291)	20 cm <sup>2</sup> patch (n=303)	Capsules (n=294)	Placebo (n=302)
Acontecimientos adversos	147 (51%)	200 (66%) ***	186 (63%) ***	139 (46%)
Nausea	21 (7%)	64 (21%)***	68 (23%)***	15 (5%)
Vómitos	18 (6%)	57 (19%)***	50 (17%)***	10 (3%)
Diarrea	18 (6%)	31 (10%)***	16 (5%)	10 (3%)
Perdida de peso	8 (3%)	23 (8%)***	16 (5%)**	4 (1%)
Mareo	7 (2%)	21 (7%)*	22 (8%)**	7 (2%)
Pérdida de apetito	2 (1%)	15 (5%)**	12 (4%)*	3 (1%)
Cefalea	10(3%)	13 (4%)	18 (6%)**	5 (2%)
Astenia	5 (2%)	9 (3%)	17 (6%)***	3 (1%)

y Adverse events occurring in at least 5% of the patients in either group are reported.

\*p\_0.05 vs placebo; \*\*p\_0.01 vs placebo; \*\*\*p\_0.001 vs placebo.

Los autores consideran que el parche, al año del tratamiento, parece tener buena tolerabilidad con un perfil de seguridad favorable, con un acceso más fácil a la dosis terapéutica óptima que si se utilizan las cápsulas de rivastigmina. La tolerabilidad a nivel de piel fue buena, similar a la del EC inicial (5).

### 5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

#### **Precauciones:**

- La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente al aumentar la dosis, especialmente en los periodos de ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 h.
- Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas y vómitos, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis.
- Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con parches transdérmicos debe monitorizarse el peso del paciente. Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.
- Se recomienda precaución al utilizar rivastigmina parche transdérmico en los siguientes pacientes o en las siguientes situaciones:
  - Síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular);
  - Úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento de las secreciones gástricas;
  - Predisposición a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
  - Antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).
  - La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
  - Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular parches transdérmicos.

#### **Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia hepática:** no se han llevado a cabo ensayos con rivastigmina parches transdérmicos en personas con insuficiencia hepática. Tras la administración oral de rivastigmina, el valor de la C<sub>max</sub> fue aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC aumentó a más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas.

**Insuficiencia renal:** no se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos en personas con insuficiencia renal. Tras la administración oral de rivastigmina, los valores de C<sub>max</sub> y AUC aumentaron a más del doble en pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal moderada, en comparación con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C<sub>max</sub> y AUC de rivastigmina en pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal grave. Dadas sus características farmacocinéticas es poco probable que se acumule por lo que en principio no sería necesario un ajuste de dosis, teniendo en cuenta además que solo se acepta como mantenimiento la dosis de

parche de 9,5mg (o el paciente la tolera o se suspende y se busca otra alternativa farmacológica).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes.

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones específicos con rivastigmina parche transdérmico.

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

Considerando sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas, y además podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

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

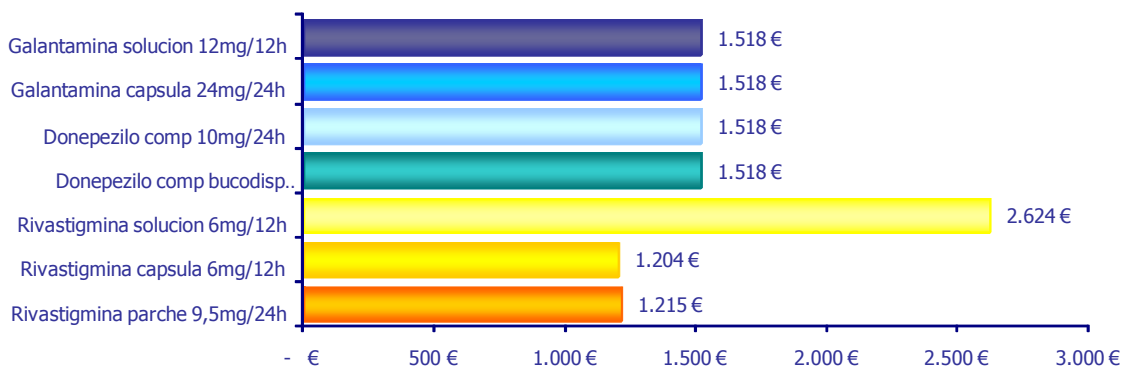
Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

**6.- ÁREA ECONÓMICA**

**6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.**

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento/año			
DDD	Rivastigmina 9,5mg/ 24h parche transdérmico	Rivastigmina 12mg/24h cápsulas	Rivastigmina 12mg/24h solución oral
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	3,33	3,30	7,19
Coste (€) tratamiento / año	1215,45	1204,05	2624,35
Coste diferencial	---	-11,4 € (- 0,9%)	+1409,9 € (+115,9 3%)

*\*Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut . Año 2009 .*



*COSTE ANUAL COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO CON ANTICOLINESTERICOS A LAS DOSIS DE MANTENIMIENTO RECOMENDADAS E INCLUYENDO LAS FORMAS FARMACEUTICAS PARA PACIENTES CON PROBLEMAS DE DEGLUCION*

## 7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

### 7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

#### EFICACIA

La rivastigmina en parches transdérmicos, es un fármaco autorizado para el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. No tiene aprobada por la EMEA la indicación del tratamiento de la demencia leve a moderadamente grave asociada al Parkinson Idiopático, que si disponen las formulaciones orales.

La rivastigmina en parches transdérmicos de 9,5mg/24h presenta una eficacia similar a la rivastigmina vía oral.

No se ha comparado su eficacia con la de otros fármacos antidemencia (los anticolinesterásicos donepezilo y galantamina o la memantina). Las recomendaciones del NICE incluyen indistintamente rivastigmina, donepezilo o galantamina por vía oral como opciones para demencia de Alzheimer moderada, empezando por el más económico.

**El parche de 4,6mg/24h no ha demostrado su eficacia por lo que no debe usarse esta dosis como terapia de mantenimiento.**

#### SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, los parches transdérmicos se han asociado a menos efectos adversos que las cápsulas (51% vs 63%), pero porcentaje similar de efectos adversos graves (7% vs 8%), y tasas similares de suspensión (11% vs 9%) y de retirada por efectos adversos (9.6% vs 8.1%).

Los efectos adversos cutáneos que se limitaron al lugar de la administración y causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo rivastigmina 9,5mg/24h parche (1).

En general la formulación transdérmica, parece mejorar la tolerabilidad de las orales al producir menos náuseas y vómitos. A su vez la rivastigmina oral parece inducir mayor incidencia de estos efectos que otros fármacos del grupo (donepezilo).

## **CONVENIENCIA**

La formulación en parches no ha eliminado la necesidad de titular la dosis (9) y se administra una vez al día, igual que otros fármacos del mismo grupo como donepezilo y galantamina.

El verdadero efecto sobre la adherencia al tratamiento se desconoce (considerar la destreza necesaria para acceder al parche desde su envoltorio y aplicarlo sobre la piel de forma rotatoria procurando que no coincida en 14 días).

Para pacientes problemas de deglución, las formulaciones líquidas orales de donepezilo, galantamina y rivastigmina pueden ser alternativas adecuadas.

Si bien es cierto que hipotéticamente 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, por lo que las ventajas de la formulación transdérmica aún no han sido bien establecidas (9).

En un subestudio del IDEAL, el 72% de los cuidadores mostraron su preferencia por el parche. La formulación en parche transdérmico, podría ser más conveniente para los cuidadores, pero se desconoce si se mejora el cumplimiento (6). Se desconoce la preferencia por la administración en parche en ancianos institucionalizados.

## **COSTE**

El coste anual del tratamiento a las dosis de mantenimiento recomendadas es similar al de rivastigmina cápsulas y al de los tratamientos con donepezilo o galantamina y considerablemente inferior al de la rivastigmina en solución.

Puede ser una alternativa a la rivastigmina por vía oral en pacientes únicamente en que no la toleren por náuseas y/o vómitos o en pacientes con problemas de deglución.

**Por todo ello, en este momento, la propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:  
NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA.

### **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. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148(5):379-97.
- 8-Birks J, Grimley EvansJ, Iakovidou, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimers Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2): CD001191.
- 9- Guay DR. Rivastigmine transdermal patch: role in the management of Alzheimer's disease. *Consult Pharm* 2008 Aug;23(8): 598-609.