

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Rivastigmina parches

Datos del solicitante

Dr. ***** de la Residencia del Paseo de la Cuba solicita la inclusión de Rivastigmina parches para pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada en los Centros Sociosanitarios.

Datos del medicamento

DCI: RIVASTIGMINA

Grupo terapéutico: N06DA FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

Forma farmacéutica: PARCHES

Composición cuantitativa: 4.6 MG y 9.5 MG

Vía de administración: Tópica

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVP
6600375	EXELON PARCHES®	4.6 MG	30 PARCHES	NOVARTIS FARMACEUTICA	114.27 €
6600382	EXELON PARCHES®	4.6 MG	60 PARCHES	NOVARTIS FARMACEUTICA	200.00 €
6600399	EXELON PARCHES®	9.5 MG	60 PARCHES	NOVARTIS FARMACEUTICA	200.00 €
6600399	PROMETAX PARCHES®	4.6 MG	30 PARCHES	ESTEVE	114.27 €
6600399	PROMETAX PARCHES®	4.6 MG	60 PARCHES	ESTEVE	200.00 €
6600399	PROMETAX PARCHES®	9.5 MG	60 PARCHES	ESTEVE	200.00 €

Farmacología

Acción farmacológica:

La rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, cuya función sería facilitar la neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, la rivastigmina puede tener un efecto CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia de Alzheimer.

Farmacocinética:

La absorción de rivastigmina a partir de Exelon parches transdérmicos es lenta. Tras la primera dosis, se alcanzaron concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1 hora. La Cmax se

alcanzó a las 10-16 horas. Tras alcanzar el pico, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante el intervalo de administración de 24 horas. A dosis múltiples (como sucede en el estado estacionario), tras la sustitución del parche transdérmico anterior por el nuevo, 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. Aunque el efecto es menos pronunciado que con la formulación oral, la exposición de rivastigmina (C_{max} y AUC) aumentó más que proporcionalmente en un factor de 2,6 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h.

Indicaciones clínicas:

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Posología:

Posología

Dosis inicial

Se inicia el tratamiento con 4,6 mg/24 h. Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, esta dosis puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis terapéutica recomendada.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 9,5 mg/24 h que puede utilizarse mientras el paciente obtenga beneficio terapéutico. 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.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina, los pacientes en tratamiento con Exelon cápsulas o solución oral

pueden cambiarse a Exelon parches transdérmicos como se indica a continuación:

- un paciente con una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 12 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Tras el cambio a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h y asegurándose de que se toleran bien durante un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 h se debe aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis terapéutica recomendada. Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis

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 Exelon parches transdérmicos.

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.

Teniendo en cuenta 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 por 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 cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina por vía oral.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente

significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas y antihistamínicos. 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

Reacciones Adversas

La incidencia global de reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con Exelon 9,5 mg/24 h parches transdérmicos que en los pacientes tratados con dosis de 3 a 12 mg/día en forma de cápsulas (50,5% con Exelon 9,5 mg/24

h parches transdérmicos frente a 63,3% con Exelon cápsulas; un 46,0% de pacientes con placebo notificaron reacciones adversas). Las reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas y vómitos, fueron las más frecuentes en pacientes que recibieron tratamiento activo, con una frecuencia considerablemente menor en el grupo de Exelon 9,5 mg/24 h parches transdérmicos que en el grupo de Exelon 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).

291 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon parches transdérmicos en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, de 24 semanas de duración, con la dosis objetivo de 9,5 mg/24 h (4,6 mg/24 h escalado hasta 9,5 mg/24 h).

Evaluación de la eficacia

Se ha demostrado la eficacia de Exelon parche transdérmico en demencia de Alzheimer en un ensayo doble ciego de 24 semanas y en su fase de extensión abierta. Los pacientes incluidos tenían una puntuación basal en el MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-20. La eficacia se estableció por el uso herramientas de valoración específicas e 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 y exhaustiva 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). Los resultados a las 24 semanas obtenidos con estas tres herramientas de valoración se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Población ITT-LOCF	Exelon parches transdérmicos 9.5 mg/ 24 N=251	Exelon cápsulas 12 mg/ día N=256	Placebo N= 282
ADAS- Cog Media basal± DE	(n=248) 27,0 ± 10.3	(n=253) 27.9 ± 9.4	(n=281) 28.6 ± 9.9
Cambio medio a las 24 semanas 24± DE Valop p versus placebo	-0.6 ± 6.4 0.005 ^{*1}	-0.6 ± 6.2 0.003 ^{*1}	1 ± 6.8
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Puntuación media ± DE Valor p versus placebo	3.9 ± 1.2 0.010 ^{*2}	3.9 ± 1.25 0.009 ^{*2}	4.2 ± 1.26

ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media basal ± DE	50.1 ± 16.3	49.3 ± 15.8	49.2 ± 16.0
Cambio medio a las 24 semanas 24 ± DE	-0.1 ± 9.1	-0.5 ± 9.5	-2.3 ± 16.0
Valor p versus placebo	0.013 ^{*1}	0.039 ^{*1}	

* p≤0.05 versus placebo

ITT: intención de tratar; LOCF (*Last Observation Carried Forward*): traslación de los datos de la última observación disponible

1 ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal como covariable. Un cambio negativo del ADAS-Cog indica mejora. Un cambio positivo de ADCS-ADL indica mejora.

2 Basado en el test de CMH (*van Elteren test*) con bloques por países. Puntuaciones ADCS-CGIC ≤4 indican mejora.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes del ensayo de 24 semanas se presentan en la Tabla 2. Una mejora clínicamente significativa se definió *a priori* como una mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog, sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL.

Tabla 2

	Pacientes con una respuesta clínicamente significativa (%)		
	Exelon Parches transdérmico 9.5 mg/24h	Exelon Cápsulas 12 mg/día	Placebo
Población ITT-LOCF	N=251	N=256	N=282
Mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS- CGIC Y ADCS-ADL	17.4	19.0	10.5
Valor p versus placebo	0.037 [*]	0.004 [*]	

. *p<0.05 versus placebo

Según la modelización compartimental, con Exelon 9,5 mg/24 h parche transdérmico se

alcanzó una exposición similar a la obtenida con una dosis oral de 12 mg/día

Evaluación de la seguridad

Los acontecimientos adversos gastrointestinales según el estudio IDEAL (Investigation of TransDermical Exelon un Alzheimer's disease) fueron dos tercios más bajas en comparación de los parches de 9,5 mg con las cápsulas de 12 mg, es decir, a la dosis máxima y en más del 35% de los pacientes se observó eritema leve-moderado en los pacientes con parches en el caso de que no haya rotación del parche por diferentes zonas del cuerpo.

Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste por tratamiento de las alternativas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:

	Rivastigmina cápsulas	Rivastigmina cápsulas	Rivastigmina parches
Posología	6 mg/ día	12 mg/ día	9.5 mg/día
Coste tto./día	3.36 €	3.7 €	3.3 €
Coste tto./paciente año	1226.4 €	1352 €	1204.5 €

Conclusiones

1. Los resultados concluyen en una respuesta similar de las cápsulas en comparación con los parches y una mayor tolerabilidad de los parches.
2. La indicación para Rivastigmina transdérmico es solo para el tratamiento sintomático de la demencia del Alzheimer² y la indicación de Rivastigmina cápsulas abarca tanto el tratamiento sintomático de la demencia debido a Alzheimer y a Parkinson¹.
3. La evaluación económica es similar en el coste, pero hay que tener en cuenta que en muy poco tiempo saldrá el genérico con lo que el coste será más elevado para los parches.
4. Hacen falta más estudios para establecer como primera elección a Rivastigmina transdérmica.
5. Parece ser una buena alternativa en los pacientes que no toleren la vía oral⁴, ya que no aportan ventajas adicionales en comparación con las cápsulas⁵ para el resto de pacientes.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Exelon cápsulas®
2. Ficha técnica de Exelon transdérmico®
3. Lefèvre G, S . dek G, Jhee SS, Leibowitz

MT, Huang HL, Enz A et al.
Pharmacokinetics and
Pharmacodynamics of the novel Daily

Rivastigmine Transdermal Patch
Compared With Twice-daily Capsules in
Alzheimer's Disease Patients. *Clin
Pharmacol Ther.* 2007 May 23.
doi:10.1038/sj.clpt.6100242

4. Winblad B, Cummings J, Andreasen N et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease: rivastigmine patch versus capsule. *International journal of geriatric psychiatry* 2007, vol 22, nº5, pp. 456-467.
5. Guay DR, Rivastigmine transdermal patch: role in the management of Alzheimer's disease. *Consult Pharm.* 2008 Aug; 23(8): 598-609.
6. Yang, Lily P.H, Keating Gillian M. Rivastigmine Transdermal Patch: In the Treatment of Dementia of the Alzheimer's Type. *CSN Drugs*, Volume 21, Number 11, 2007, pp 957-965(9)