

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alzerta dos por semana 4,6 mg/24 h parches transdérmicos  
Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Alzerta dos por semana 4,6 mg/24 h parches transdérmicos

Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 10,8 cm<sup>2</sup> contiene 25,92 mg de rivastigmina.

#### Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos

Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 21,6 cm<sup>2</sup> contiene 51,84 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

#### Alzerta dos por semana 4,6 mg/24 h parches transdérmicos

Parche transdérmico fino, de tipo matricial y forma rectangular. El exterior de la lámina externa es translúcido. Cada parche está impreso con tinta azul con: "RID-TDS 4.6 mg/24h".

#### Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos

Parche transdérmico fino, de tipo matricial y forma rectangular. El exterior de la lámina externa es translúcido. Cada parche está impreso con tinta azul con: "RID-TDS 9.5 mg/24h".

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Alzerta dos por semana parches transdérmicos deben aplicarse **dos veces por semana** en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (por favor ver también Forma de administración). El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe basarse en las directrices actuales. 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.

#### Posología

Parches transdérmicos	Tasa de liberación <i>in vivo</i> de rivastigmina en 24 h
Alzerta dos por semana 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Alzerta dos por semana 9,5mg/24 h	9,5 mg

#### Dosis inicial

El tratamiento se iniciará con 4,6 mg/24 h.

### Dosis de mantenimiento

Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, la dosis de 4,6 mg/24 h puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada y que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

### Escalado de dosis

9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico. Si esta dosis se tolera bien y solo después de un mínimo de seis meses de tratamiento con 9,5 mg/24 h, el médico responsable del tratamiento puede considerar la dosis de 13,3 mg/24 h en pacientes que han demostrado un declive cognitivo (p.ej. disminución en el MMSE) y/o funcional (basado en el criterio del médico) significativo mientras estaban en tratamiento con la dosis diaria efectiva de 9,5 mg/24 h. (ver sección 5.1).

La dosis de 13,3 mg/24 h no se puede alcanzar con Alzerta dos por semana. Para las condiciones en las que se debe utilizar esta dosificación, se encuentra disponible otros parches transdérmicos que contienen rivastigmina a la dosificación de 13,3 mg/24 h.

El beneficio clínico de rivastigmina debe ser evaluado periódicamente. También debe considerarse la discontinuación cuando ya no exista evidencia de efecto terapéutico a la dosis óptima.

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 tres 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 de rivastigmina (ver sección 5.2.), los pacientes en tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral pueden cambiar a Alzerta dos por semana 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 debería aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

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

### Poblaciones especiales

- Población pediátrica: rivastigmina no debe utilizarse en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: Se debe tener especial atención en la titulación a dosis superiores a la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg (ver sección 4.4). Estos pacientes pueden experimentar más reacciones adversas y tiene más probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: Debido a un aumento de la exposición al fármaco en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave observado con las formulaciones orales, las

recomendaciones de dosificación deben seguirse cuidadosamente para ajustarse a la tolerabilidad de cada individuo. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

- Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Alzerta dos por semana es para uso transdérmico.

Los parches transdérmicos se deben aplicar **dos veces por semana** en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) 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, en una zona donde no roce con la ropa ajustada. 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 el parche transdérmico se utiliza en estas zonas del cuerpo.

No debe utilizarse el parche transdérmico sobre la piel enrojecida, irritada o con cortes. 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 de piel.

Para evitar interferencia con las propiedades adhesivas del parche transdérmico, no deben aplicarse cremas, lociones o polvos en el área de la piel donde se aplicará el medicamento.

#### **Se debe instruir a los pacientes y cuidadores de las importantes instrucciones de administración:**

- Para cada aplicación, el envase contiene un parche transdérmico, translúcido, rectangular y una cubierta adhesiva, beige, ovalada. Ambos están sellados en sobres individuales. La cubierta adhesiva se utiliza exclusivamente para la fijación del parche transdérmico.
- El parche anterior debe retirarse antes de aplicar uno nuevo (ver sección 4.9).
- **El parche debe sustituirse por uno nuevo como máximo después de 4 días.** Sólo debe llevarse un parche al mismo tiempo (ver sección 4.9).
- El parche debe aplicarse presionando firmemente contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 15 segundos hasta que los bordes estén bien pegados. Posteriormente se cubre con la cubierta adhesiva y se presiona firmemente con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos hasta que esté bien pegado.
- Si el parche se desprende, se debe aplicar uno nuevo, y debe ser reemplazado a la misma hora habitual.
- El parche puede utilizarse en todas las situaciones cotidianas, incluso durante el baño o épocas calurosas.
- El parche no se debe exponer a ninguna fuente externa de calor (p.ej. excesiva luz solar, saunas, solario) durante un periodo de tiempo largo.
- El parche transdérmico y la cubierta adhesiva no deben cortarse en trozos.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alzerta dos por semana parches transdérmicos, son parches para llevar varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo. La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente al aumentar la dosis, especialmente en los períodos de ajuste de dosis o cambios de dosis. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 h.

##### Mal uso del medicamento y errores en la dosificación que producen sobresos

El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con parches transdérmicos de rivastigmina han llevado a reacciones adversas graves, algunos casos han requerido hospitalización, y raramente pueden causar la muerte (ver sección 4.9). La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de la importancia de las instrucciones de administración de parches transdérmicos de rivastigmina (ver sección 4.2).

##### Trastornos gastrointestinales

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

##### Pérdida de peso

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 de rivastigmina debe monitorizarse el peso del paciente.

##### Bradicardia

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o que presentan un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalémia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver secciones 4.5 y 4.8).

##### Otras reacciones adversas

Se recomienda precaución al recetar Alzerta dos por semana parches transdérmicos:

- a pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular) (ver sección 4.8);
- a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas (ver sección 4.8);
- a pacientes predisponentes a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

##### Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leve a moderada. Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Han habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

#### Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular Alzerta dos por semana parches transdérmicos (ver sección 5.3). Después de retirar el parche, se deben lavar las manos con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

#### Poblaciones especiales

- 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 (ver sección 4.2.). Se debe titular y monitorizar cuidadosamente la aparición de reacciones adversas en estos pacientes (p. ej. náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.
- Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas. La titulación/ajuste de dosis debe hacerse cuidadosamente de acuerdo a la tolerabilidad individual de cada paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis de estos pacientes (ver secciones 4.2. y 5.2.).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones específicos con parches transdérmicos de rivastigmina.

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 y los posibles efectos adicionales, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos adicionales que dieron lugar a bradicardia (pudiendo presentar un síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución

cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes o de prolongación de QT como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

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 cardiaca 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 relevantes tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, 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.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/postnatales en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

##### Lactancia

En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho a sus hijos.

##### Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, el efecto de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

## 4.8. Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas leves a moderados en el lugar de la aplicación), son las reacciones adversas más frecuentemente observadas con el uso de parches transdérmicos de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas registradas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24-48 semanas en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, y a partir de los datos postcomercialización.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresión
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Dolor de cabeza, sícope, mareo
Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotora
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblor, somnolencia, Pleurotónicos (síndrome de Pisa)
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
No conocida	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica

No conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliarias</b>	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Incontinencia urinaria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación (p. ej. eritema, prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Rara	Caídas

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a las de 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardiaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente. Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con parches transdérmicos de rivastigmina 13,3 mg/24h que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida).

#### Irritación de la piel

En un estudios de biodisponibilidad comparativo realizado con múltiples aplicaciones de parches (durante un periodo de 11 días) en 58 hombres sanos de entre 18 y 50 años, la mayoría de reacciones observadas en el lugar de aplicación se clasificaron con una puntuación de 1 (“eritema mínimo, apenas perceptible”) y una puntuación 2 (“eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima”) de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). En muy pocos casos se asignó la puntuación 3 (“eritema y papulas”). En un solo caso, se observó erosión en el lugar de aplicación poco después de la eliminación del último de tres parches. Esta reacción en el lugar de aplicación fue solo de intensidad leve y se resolvió espontáneamente la noche del mismo día. Ninguna de las reacciones observadas en el lugar de aplicación provocó la interrupción del tratamiento o requirió tratamiento. Todas las reacciones en el lugar de aplicación mejoraron con el tiempo dentro del periodo de observación de 48 horas después de la eliminación del parche.

En otro ensayo clínicos de adhesión e irritación de la piel realizado con la aplicación de un único parche en población de edad avanzada (48 sujetos de entre 55 y 90 años), las reacciones en el lugar de aplicación fueron principalmente de intensidad moderada. El eritema fue la respuesta dérmica observada con más frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de aplicación, mostraron una mejora dentro del intervalo de observación de 72 horas después de la retirada del parche.

En 6 sujetos (12,50%), se observó una reacción vesicular después de retirar el parche [puntuación 6 de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) y puntuación 5 de acuerdo con el documento de Preguntas & Respuestas (publicado en Junio 2018)]. En todos los casos, la reacción fue de intensidad moderada y se resolvió espontáneamente en un corto periodo de tiempo después de retirar el parche (pocas horas a pocos días).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

##### Síntomas

En la mayoría de los casos, la sobredosis accidental de rivastigmina por vía oral no se ha asociado con signos o síntomas clínicos, y en casi todos los casos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos, que se observan con intoxicaciones moderadas, como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria que pueden resultar mortales.

Adicionalmente, ha habido casos post-comercialización de mareos, temblores, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar. Durante la fase de post-comercialización y raramente en ensayos clínicos se ha notificado sobredosis con parches transdérmicos de rivastigmina, como resultado del mal uso/errores en la dosificación (administración de múltiples parches al mismo tiempo).

##### Manejo

Debido a que la semivida de eliminación plasmática de la rivastigmina es de aproximadamente 3,4 horas, mientras que la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es de aproximadamente 9 horas, en caso de sobredosificación asintomática se recomienda retirar inmediatamente cualquier parche transdérmico de rivastigmina y no utilizar ninguno nuevo durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, debe considerarse el uso de antieméticos. Debe efectuarse el tratamiento sintomático de otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, y elegir las dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

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

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un enlace covalente, dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes sanos, 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 inhibidor máximo. La inhibición de la AchE en el LCR por la rivastigmina oral en pacientes con Alzheimer era dosis-dependiente hasta 6 mg administrados dos veces al día, la dosis más alta ensayada. La inhibición de la actividad de la

butirilcolinesterasa en el LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina oral fue similar a la inhibición de la actividad de la AchE.

#### Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer con un parche transdérmico al día

Se ha demostrado la eficacia de parches transdérmicos de rivastigmina, en demencia de Alzheimer en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta y en un estudio comparativo doble ciego de 48 semanas de duración.

#### Estudio controlado con placebo de 24 semanas

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con placebo 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 (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento), y el ADCS-CGIC (Impresión Clínica Global de Cambio del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer, valoración global y exhaustiva del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y el ADCS-ADL (Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer – Actividades de la Vida Diaria, 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 2.

**Tabla 2**

Población ITT-LOCF	Parches transdérmicos de rivastigmina 9,5 mg/24 h N = 251	Cápsulas de rivastigmina 12 mg/día N = 256	Placebo N = 282
<b>ADAS-Cog</b>			
Media basal ± DE	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=281) 28,6 ± 9,9
Cambio medio a la semana 24 ± DE	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor p <i>versus</i> placebo	0,005* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>			
Puntuación media ± DE	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valor p <i>versus</i> placebo	0,010* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>			
Media basal ± DE	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Cambio medio a la semana 24 ± DE	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor p <i>versus</i> placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p≤0,05 *versus* placebo

ITT: intención de tratar; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible.

<sup>1</sup> Basado en 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.

<sup>2</sup> 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 controlado con placebo de 24 semanas se presentan en la Tabla 3. 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 3**

		Pacientes con una respuesta clínicamente significativa (%)		
Población ITT-LOCF		Parches transdérmicos de rivastigmina 9,5 mg/24 h N = 251	Cápsulas de rivastigmina 12 mg/día N = 256	Placebo N = 282
<b>Mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL</b>		17,4	19,0	10,5
Valor p <i>versus</i> placebo		0,037*	0,004*	

\*p<0,05 *versus* placebo

Según la modelización compartimental, con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos, se alcanzó una exposición similar a la obtenida con una dosis oral de 12 mg/día.

#### Estudio con comparador activo de 48 semanas

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con comparador activo tenían una puntuación basal en el MMSE de 10-24. El estudio fue diseñado para comparar la eficacia de los parches transdérmicos de 13,3 mg/24 h frente al parche transdérmico de 9,5 mg/24 h durante una fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que demostraron un declive funcional y cognitivo después de una fase de tratamiento abierto de 24-48 semanas mientras estaban en tratamiento con una dosis de mantenimiento con el parche transdérmico de 9,5 mg/24 h. El declive funcional fué evaluado por el investigador y el declive cognitivo fue definido como una disminución en la puntuación MMSE >2 puntos desde la visita previa o una disminución >3 puntos desde el inicio. La eficacia se estableció por el uso de ADAS-Cog (Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer - Subescala Cognitiva, una medida basada en el rendimiento cognitivo) y el ADCS-IADL (Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer - Actividades Instrumentales de la Vida Diaria), que evalúan las actividades instrumentales que incluyen el mantenimiento de las finanzas, preparación de la comida, hacer la compra, capacidad de orientación en los alrededores, capacidad de permanecer sin vigilancia. Los resultados a las 48 semanas obtenidos con estas dos herramientas de valoración se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4**

Población/Visita	Parche rivastigmina 15 cm <sup>2</sup> N = 265		Parche rivastigmina 10 cm <sup>2</sup> N = 271		Parche rivastigmina 15 cm <sup>2</sup>		Parche rivastigmina 10 cm <sup>2</sup>	Valor p
	n	Media	n	Media	DLSM	95% IC		
<b>ADAS-Cog</b>								
LOCF	Basal	264	34,4	268	34,9			
DB-semana 48	Valor	264	38,5	268	39,7			
	Cambio	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
<b>ADCS-IADL</b>								
LOCF	Basal	265	27,5	271	25,8			
Semana 48	Valor	265	23,1	271	19,6			
	Cambio	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

IC – intervalo de confianza.

DLSM – Diferencia de los mínimos cuadrados promedio.

LOCF – Extrapolación de los datos de la última observación disponible.

Puntuaciones ADAS-cog: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en rivastigmina 15 cm<sup>2</sup> comparado con rivastigmina 10 cm<sup>2</sup>.

Puntuaciones ADCS-AIDL: Una diferencia positiva en DLSM indica una mejoría mayor en rivastigmina 15 cm<sup>2</sup> comparado con rivastigmina 10 cm<sup>2</sup>.

N es el número de pacientes con una evaluación al inicio (última evaluación en la fase abierta inicial) y como mínimo 1 evaluación posterior (para LOCF).

DLSM, 95% IC, y el valor-p se basan en un modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) modelo ajustado por país y puntuación inicial de ADAS-cog.

\* p<0,05

Fuente: Estudio D2340-Tabla 11-6 y Tabla 11-7 con otros medicamentos que contienen rivastigmina

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto de referencia de rivastigmina, en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### Correlación PK-PD de las concentraciones plasmáticas de rivastigmina y la inhibición de BuChE en plasma

La correlación PK-PD entre las concentraciones plasmáticas de rivastigmina y la inhibición de BuChE en plasma después de múltiples aplicaciones de Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 horas parches transdérmicos, se investigó en un estudio abierto, randomizado, 2 períodos, 2 secuencias, con múltiples dosis, cruzado en voluntarios sanos, utilizando el parche transdérmico diario como comparador. Cada sujeto recibió un parche transdérmico de Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h, aplicado alternativamente durante 4 días y 3 días, o un parche transdérmico diario de referencia de 9,5 mg/24 h, un parche aplicado cada 24 h. Se tomaron muestras de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de rivastigmina, así como para determinar su efecto inhibidor sobre la actividad plasmática de BuChE, durante 384 h. Se tomaron muestras adicionales antes de la aplicación del primer parche de cada tratamiento (pre-dosis).

Después de la aplicación tanto de Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos, como del parche transdérmico diario de referencia, los valores de inhibición de BuChE mostraron un inicio y un aumento comparativamente rápidos, con valores de inhibición cercanos al máximo alcanzados entre 8 y 12 h. Se observó inhibición de hasta el 50% de la actividad plasmática de BuChE. El efecto inhibidor máximo sobre la actividad BuChE plasmática fue comparable para ambas formulaciones.

La curva media de inhibición de BuChE de Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos estuvo en línea con las curvas de rivastigmina de concentración plasmática versus tiempo. También se pudieron observar fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas versus a la curva de tiempo en el grado de inhibición frente a la curva, es decir, la extensión de la inhibición de BuChE fue proporcional a la concentración plasmática de rivastigmina.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción de rivastigmina a partir de parches transdérmicos de Alzerta dos por semana, es lenta. Tras la primera dosis, se alcanzaron concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 2 horas. La C<sub>max</sub> se alcanzó a las 18-32 horas, la gran mayoría de sujetos mostraron las concentraciones plasmáticas máximas después de 24-28 horas. Tras alcanzar el pico, las concentraciones plasmáticas disminuyen muy lentamente durante el intervalo de administración (de hasta 4 días). A dosis múltiples (como sucede en el estado estacionario), tras la sustitución del parche transdérmico anterior por el nuevo, las concentraciones plasmáticas comienzan de nuevo a aumentar, alcanzando nuevamente el pico aproximadamente a entre las 16-28 horas. En el estado estacionario, las concentraciones valle son aproximadamente el 40% de las pico después de un intervalo de dosificación de 4 días, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, en la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas.

La dosis de rivastigmina liberada a partir del parche transdérmico a lo largo de 24 horas (mg/24 h) no puede directamente equipararse con la dosis (mg) de rivastigmina contenida en una cápsula, con respecto a la concentración plasmática alcanzada durante las 24 horas.

Se ha observado en pacientes con demencia de Alzheimer una relación entre la exposición al principio activo en el estado estacionario (rivastigmina y metabolito NAP226-90) 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 muy bajo (ver sección 4.4.).

La exposición ( $AUC_{\infty}$ ) a rivastigmina 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.

En pacientes con Alzheimer no hubo acumulación significativa en los niveles plasmáticos de rivastigmina o de su metabolito NAP266-90, excepto que los niveles plasmáticos del segundo día fueron mayores que en el primer día del tratamiento con parches transdérmicos.

#### 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.

#### Biotransformación

La semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) aparente es de aproximadamente 8,06 horas tras retirar el parche multidiaria de 9,5 mg/24 h aplicado dos veces por semana. El metabolismo ha demostrado ser rápido y extenso. 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 que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 h). 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%).

Basándose en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. Según la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de la rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg, que es consistente con la farmacocinética no lineal de rivastigmina, con incrementos más que proporcionales a la dosis, debido a la saturación de su eliminación.

El cociente de los valores del  $AUC_{\infty}$  del metabolito frente a la molécula padre fue cercano a 0,7 tras la administración del parche transdérmico frente a 3,5 tras la administración oral, lo que indica un metabolismo mucho menor con la administración tópica que con la oral. Se forma menos NAP226-90 tras la utilización del parche transdérmico, presumiblemente debido a la falta de metabolismo presistémico (primer paso hepático), en comparación con la administración oral.

#### Eliminación

Se han detectado trazas de rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. 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.

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

#### Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

La edad no afecta a la exposición a la rivastigmina en pacientes con Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina.

### Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia hepática. Tras la administración oral de rivastigmina, el valor de la  $C_{max}$  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.

Tras una dosis única de 3 mg o de 6 mg, el aclaramiento medio oral de rivastigmina fue aproximadamente un 46-63% más bajo en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (n=10, puntuación Child-Pugh 5-12, comprobado mediante biopsia) que en voluntarios sanos (n=10).

### Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo ensayos con parches transdérmicos de rivastigmina en personas con insuficiencia renal. A partir de análisis poblacionales, el aclaramiento de creatinina no mostró ningún efecto claro en las concentraciones de rivastigmina o de su metabolito en el estado estacionario. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

### Estudio de bioequivalencia con Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos

La farmacocinética de Alzerta dos por semana 9,5 mg/24h parches transdérmicos se investigó en un estudio de biodisponibilidad relativa cruzado, abierto, randomizado, de 2 períodos, 2 secuencias, a dosis múltiple, para evaluar la bioequivalencia con el parche transdérmico de referencia de una vez al día en el estado estacionario en voluntarios sanos. Se incluyeron 57 sujetos en la evaluación farmacocinética.

Cada sujeto recibió Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos, aplicado alternativamente durante 4 días y 3 días, o un parche transdérmico diario de referencia de 9,5 mg/24 h, cada parche aplicado durante 24 horas.

Una vez alcanzado el estado estacionario, la evaluación de la bioequivalencia se realizó comparando AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y  $C_{tau}$  en las condiciones de estado estacionario durante un periodo de una semana, para Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos con 2 parches (aplicados durante 3 y 4 días) y para el de referencia con 7 parches:

**Table 5**

		<b>Test</b>	<b>Referencia</b>
$AUC_{7d,ss}$	[h*ng/mL]	1.000 (34,14 %)	884 (35,68 %)
Área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo			
$C_{max,7d,ss}$	[ng/mL]	9,49 (31,17 %)	9,03 (41,01 %)
Concentración plasmática máxima			
$C_{min,7d,ss}$	[ng/mL]	2,81 (43,58 %)	2,61 (49,55 %)
Concentración plasmática mínima absoluta			
$C_{tau,264}$	[ng/mL]	3,86 (32,95 %)	3,56 (32,65 %)
Concentración plasmática mínima al final del intervalo de dosificación de 4 días			

Los rangos de los valores de  $C_{max}$  observados (mínimo a máximo) dentro de este periodo de observación fueron de 4,70 ng/ml a 18,4 ng/ml para Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos y de 3,78 ng/ml a 22,9 ng/ml para el producto de referencia. Los rangos de los valores de  $C_{min}$  observados

(mínimo-máximo) fueron 0,602 - 6,02 ng/ml para Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos y 0,429 - 5,46 ng/ml para el producto de referencia.

Se demostró bioequivalencia con el parche transdérmico diario de referencia, respecto a todos los parámetros farmacocinéticos diana durante el periodo de una semana en condiciones de estado estacionario. El grado de exposición (AUC), las concentraciones máxima ( $C_{max}$ ) y mínima absoluta ( $C_{min}$ ) fueron similares para Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos y el producto de referencia. Los niveles mínimos al final del intervalo de dosificación de 4 días en estado estacionario ( $C_{tau}$ ) fueron de un 40% del pico y, por lo tanto comparable con los observados con el parche transdérmico diario de referencia de este estudio.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas por vía oral y tópica en ratones, ratas, conejos, perros y cerdos *minipig* sólo evidenciaron efectos asociados con una acción farmacológica excesiva. No se observó toxicidad en los órganos diana. Las dosis oral y tópica en los estudios en animales estaban limitadas por la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

La rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos periféricos a una dosis 10<sup>4</sup> veces superior a la exposición clínica prevista. El resultado del test de micronúcleos *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios con administración oral y tópica en ratones y en un estudio en ratas con la dosis máxima tolerada por vía oral. La exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la exposición en humanos a las dosis más elevadas de rivastigmina cápsulas y parches transdérmicos.

En animales, la rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche materna. Estudios en ratas y conejas gestantes no indicaron potencial teratogénico de la rivastigmina por vía oral. En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres. No se han llevado a cabo estudios específicos de la administración tópica en animales gestantes.

Los parches transdérmicos de rivastigmina no presentaron fototoxicidad y se consideran no sensibilizantes. En algunos estudios de toxicidad dermatológica, se observó un leve efecto irritante en la piel de animales de laboratorio, incluidos los controles. Esto podría sugerir un potencial de los parches transdérmicos de rivastigmina para inducir eritemas leves en pacientes.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos. En consecuencia, tanto el paciente como su cuidador deben evitar el contacto con los ojos tras manipular el parche (ver sección 4.4.)

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Lámina externa:

- lámina de polietileno tereftalato

#### Lámina activa:

- tocoferol
- poli[(2-ethylhexil)acrilato,vinilacetato (1:1)]
- copolímero de acrilato de butilo y metacrilato de butilo

**Membrana permeable al fármaco:**

- lámina de polietileno

**Lámina adhesiva:**

- poliisobutileno de peso molecular medio
- poliisobutileno de peso molecular alto
- polibuteno

**Lámina de liberación:**

- lámina de poliéster siliconada

tinta de impresión azul

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los parches transdérmicos están envasados en sobres a prueba de niños, y están fabricados con un material multilaminado, compuesto de

- papel / polietileno tereftalato /aluminio / poliacrilnitrilo o
- papel / polietileno tereftalato / polietileno / aluminio / LasPolD.

Un sobre contiene un parche transdérmico.

Las cubiertas adhesivas están envasadas en sobres, y están fabricadas con un material multilaminado, compuesto de papel / polietileno /aluminio / surlyn. Un sobre contiene una cubierta adhesiva.

Se encuentran disponibles en envases que contienen 2, 8, 16 ó 24 parches transdérmicos y 2, 8, 16 o 24 cubiertas adhesivas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los parches transdérmicos utilizados se deben doblar por la mitad, con el lado adhesivo hacia dentro, introducir en el sobre original y desechar de forma segura.

La eliminación de parches transdérmicos utilizados o no utilizados se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Passeig de la Zona Franca, 109

08038 Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alzerta dos por semana 4,6 mg/24 h parches transdérmicos: 86.148

Alzerta dos por semana 9,5 mg/24 h parches transdérmicos: 86.149

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Agosto 2021 / Octubre 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>