



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Nueva vía de administración: **RIVASTIGMINA parche transdérmico**

Nombre Comercial y presentaciones:

EXELON® (Novartis) PROMETAX® (Esteve)

4,6mg/24 h 30 parches (114,27 €); 4,6mg/24 h 60 parches (200,00 €);

9,5mg/24 h 60 parches (200,00 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica.
Diagnóstico hospitalario.
Visado de Inspección.

Fecha de evaluación:

Abril 2009

Fecha de comercialización:

Noviembre 2008

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de **RIVASTIGMINA parche transdérmico** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Cuando se decida prescribir un inhibidor de la colinesterasa para el tratamiento del Alzheimer leve a moderadamente grave, seleccionar cualquiera de los disponibles en función del coste y valorando la tolerabilidad en el paciente, teniendo en cuenta la limitada eficacia de todos ellos.

La rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa indicado en el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. Hasta ahora, la rivastigmina estaba disponible en cápsulas y solución oral; ahora, también lo está en parches transdérmicos.

Eficacia. Sólo hay un ensayo clínico que compara los parches transdérmicos (a las dosis de 9,5 mg/24 h y 17,4 mg/24 h) frente a placebo, utilizando además las cápsulas de rivastigmina como comparador activo. Aunque el estudio estaba principalmente dirigido a evaluar la dosis de 17,4 mg/24 h, finalmente la EMEA decidió no aprobarlo por un balance beneficio/riesgo negativo. En este ensayo, los parches de rivastigmina de 9,5 mg/24 h han mostrado una eficacia similar a las cápsulas.

Seguridad. La incidencia global de reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con rivastigmina parche 9,5 mg/24 h que en los tratados con cápsulas 3-12 mg/24 h. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron las más frecuentes, con una frecuencia menor en el grupo de parches 9,5 mg/24 h que en el grupo de cápsulas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la rivastigmina parece inducir una mayor incidencia de estos efectos adversos que otros fármacos de su grupo, como el donepezilo. Una proporción similar de pacientes abandonó por efectos adversos con parches y con cápsulas.

Pauta. Los parches se administran una vez al día, igual que el donepezilo y la galantamina.

Coste. El coste de la rivastigmina en parches transdérmicos es similar al de la rivastigmina en cápsulas, y al de donepezilo y galantamina, pero muy inferior al de la solución oral de la rivastigmina.

En conclusión, la presentación en parches de rivastigmina es un medicamento más en un grupo farmacológico que, de por sí, ya muestra una escasa eficiencia aunque, en aquellos pacientes en los que se decida instaurar un tratamiento con rivastigmina, la formulación en parche podría suponer mayor comodidad de tratamiento.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ??

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

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

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La rivastigmina inhibe la acetil- y butirilcolinesterasa, facilitando la neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis inicial: parche de 4,6 mg/24 h. Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento y si existe buena tolerancia, puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, dosis terapéutica recomendada.

Dosis de mantenimiento: parche de 9,5 mg/24 h. Sólo debe 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.

Los parches transdérmicos se deben aplicar 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. No se recomienda aplicar ni en el muslo ni en el abdomen. Puede utilizarse en todas las situaciones cotidianas, incluso durante el baño o épocas calurosas.

Cambio de cápsulas o solución oral de rivastigmina a parches transdérmicos de rivastigmina:

- Dosis oral de 3 mg ó 6 mg/24 h → parche de 4,6 mg/24 h.
- Dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/24 h → parche de 9,5 mg/24 h. Si no es estable ni bien tolerada → parche de 4,6 mg/24 h.
- Dosis oral de 12 mg/24 h de rivastigmina → parche de 9,5 mg/24 h.

EFICACIA CLÍNICA

Sólo hay un ensayo clínico, objeto de dos publicaciones, que compara los parches transdérmicos (a las dosis de 9,5 mg/24 h y 17,4 mg/24 h) frente a placebo, utilizando además las cápsulas de rivastigmina como comparador activo^{2,3}. Aunque el estudio estaba principalmente dirigido a evaluar la dosis de 17,4 mg/24 h, finalmente la EMEA decidió no aprobarlo por su alta incidencia de efectos adversos⁴. Esto hace que sólo se haya tenido en cuenta para esta evaluación una de las cuatro hipótesis planteadas en el estudio: la superioridad del parche de 9,5 mg/24h frente al placebo en las escalas ADAS-Cog (escala de valoración cognitiva) y ADCS-CGIC (escala de valoración de cambios de conducta, funcionamiento social y actividades).

El ensayo tuvo una duración de 24 semanas y reclutó a 1.195 pacientes con MMSE (*Mini-Mental State Examination*) entre 10 y 20.

Los resultados, medidos como diferencias frente a placebo en el cambio entre la puntuación basal y la final fueron: rivastigmina parche 9,5 mg/24 h: 1,6 en ADAS-Cog y 0,3 en ADCS-CGIC; rivastigmina cápsulas 12 mg/24 h: 1,6 en ADAS-Cog y 0,3 en ADCS-CGIC. Los números positivos indican mejoría respecto a placebo. Todas son diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo. Se consideró probada la hipótesis de la superioridad de los parches de rivastigmina 9,5 mg/24 h respecto al placebo. Aunque no figuraba en las hipótesis del ensayo, se comenta que la comparación del parche de 9,5 mg/24 h con las cápsulas revela no inferioridad.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

La incidencia global de reacciones adversas fue menor con rivastigmina parche 9,5 mg/24h (50,5%) que con cápsulas 3-12 mg/24h (63,3%) y superior a los tratados con placebo (46,0%). Las reacciones adversas gastrointestinales fueron las más frecuentes en pacientes que recibieron tratamiento activo, con una frecuencia menor en el grupo de parches 9,5 mg/24 h que en el grupo de cápsulas (náuseas: 7,2% parches, 23,1% cápsulas y 5,0% placebo; vómitos: 6,2%, 17,0% y 3,3%)^{1,2}. Sin embargo, un 11% de los pacientes con rivastigmina parches 9,5 mg/24 h abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos frente a un 9% con las cápsulas².

Las reacciones adversas notificadas en 291 pacientes que recibieron rivastigmina parches 9,5 mg/24 h en el ensayo principal fueron:

- **Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** infecciones del tracto urinario, anorexia, ansiedad, depresión, delirio, dolor de cabeza, síncope, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sarpullido, reacciones cutáneas en el lugar de administración, estados de astenia, pirexia, disminución de peso.
- **Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):** bradicardia, úlcera gástrica.
- **Muy raras ($< 1/10.000$):** síntomas extrapiramidales.

La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de aplicación

y causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo con parches de 9,5 mg/24 h.

Precauciones especiales de empleo¹

- Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse con el parche 4,6 mg/24 h.
- Debe monitorizarse el peso del paciente porque se puede producir una pérdida de peso.
- Precaución en los pacientes con: síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular), úlcera gástrica o duodenal activa o predisposición a estas enfermedades ya que la rivastigmina puede provocar un aumento de las secreciones gástricas, predisposición a obstrucción urinaria o a convulsiones ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades y antecedentes de asma o EPOC.
- La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
- Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular los parches transdérmicos.

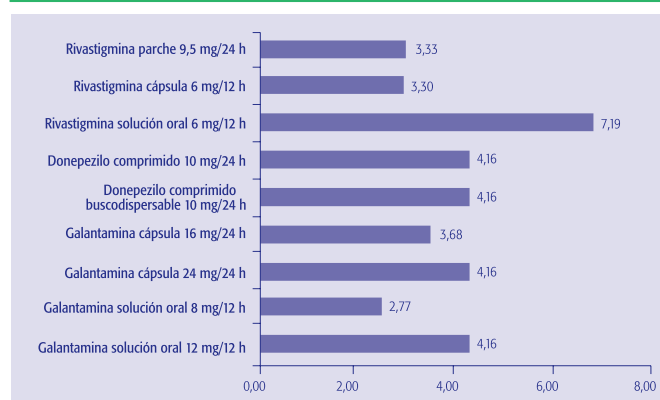
Utilización en situaciones especiales¹

- Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg son más susceptibles a experimentar reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.
- Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa también pueden experimentar más reacciones adversas.

Interacciones¹

Debido a su farmacodinamia, la rivastigmina no debe administrarse junto con otros fármacos colinérgicos y podría interferir con la actividad de fármacos anticolinérgicos.

COSTE (€)/ DÍA



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los fármacos con la indicación aprobada para el tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderada son la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina, inhibidores de la acetilcolinesterasa. El NICE recomienda cualquiera de los tres, por vía oral, como opciones sólo para el grado moderado, empezando por el más barato⁵. El tratamiento debe ser evaluado periódicamente y mantenerlo sólo mientras se aprecie una respuesta clínica. En cuanto a eficacia, no existen pruebas de diferencias entre ellos y, además, su utilidad es controvertida ya que ninguno ha logrado demostrar en ensayos clínicos el grado de eficacia que se considera clínicamente relevante^{6,7}. La rivastigmina en parches transdérmicos no es una excepción. El único ensayo que valora la eficacia de la rivastigmina en parches dirige más sus objetivos a la dosis de 17,4 mg/24 h, que finalmente no fue aprobada por la EMEA por su peor balance beneficio/riesgo. La única diferencia detectada entre los parches y las cápsulas de rivastigmina ha sido una menor incidencia de náuseas y vómitos con los parches, aunque el abandono por efectos adversos fue similar en ambos grupos. Por otro lado, en los escasos ensayos que comparan inhibidores de la colinesterasa, la rivastigmina ha presentado una mayor incidencia de náuseas y vómitos que el donepezilo^{6,7}.

La utilización de parches podría suponer una ventaja en pacientes con problemas de deglución, aunque la rivastigmina y otros fármacos de su grupo ya están disponibles en forma de solución o comprimidos bucodispersables.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE RIVASTIGMINA PARCHES TRANSDÉRMICO en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>