

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PROMETAX® 1,5 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene:
hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.
PROMETAX® 3 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene:
hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina.
PROMETAX® 4,5 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene:
hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.
PROMETAX® 6 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene:
hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina.
PROMETAX® 2 mg/ml Solución oral. Cada ml contiene:
hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 2 mg de rivastigmina base.

FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.
Solución oral.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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

Posología y forma de administración

Administración: rivastigmina cápsulas debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena.

Las cápsulas deben tragarse enteras.

Rivastigmina solución oral debe administrarse dos veces al día. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja.

Rivastigmina solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales.

Dosis inicial: 1,5 mg dos veces al día.

Determinación de la dosis: la dosis inicial recomendada es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día.

Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p. ej. náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito) o disminución de peso durante el tratamiento, éstas pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada.

Dosis de mantenimiento: la dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada.

La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina.

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

Insuficiencia renal y hepática:

Debido a un aumento en la exposición al fármaco en el caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática ligera a moderada, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes.

Niños:

No está recomendado el uso de rivastigmina en niños.

Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad conocida a rivastigmina, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación.

Insuficiencia hepática grave, ya que no ha sido estudiado en este grupo de población.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer grave, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p. ej. descenso cognitivo relacionado con la edad).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.

Tal como ocurre con otros colinómiméticos, se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular) (ver Reacciones adversas).

Tal como ocurre con otros fármacos colinérgicos, rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas.

Aunque rivastigmina no mostró un aumento en la incidencia de úlceras en relación al placebo, debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinómiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Aunque no se ha observado este efecto con ravastigmina, se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Uno de los excipientes presentes en PROMETAX® Solución oral es el benzoato sódico. El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos colinómiméticos y puede interferir con la actividad de medicaciones anticolinérgicas.

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

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros fármacos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede

inhibir el metabolismo de otros fármacos mediado por la butirilcolinesterasa.

Embarazo y lactancia

Embarazo: no se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embriofetal en ratas y conejos, excepto a dosis relacionadas con la toxicidad materna. En estudios peri/postnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. No se ha establecido la seguridad de rivastigmina en el embarazo en humanos y deberá administrarse a mujeres gestantes sólo cuando el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto.

Lactancia: en animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con Alzheimer para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes (incidencia >5% y el doble de la frecuencia que con placebo) fueron astenia, anorexia, mareos, náuseas, somnolencia y vómitos. Se observó que las mujeres tratadas son más susceptibles a las náuseas, vómitos, pérdida de apetito y pérdida de peso.

Otros efectos adversos comunes (incidencia >5% y > que placebo) fueron dolor abdominal, traumatismo accidental, agitación, confusión, depresión, diarrea, dispepsia, cefalea, insomnio, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario.

Otras reacciones adversas comunes fueron: aumento de la sudoración, malestar, pérdida de peso y temblor.

Raramente se han observado casos de angina de pecho, hemorragia gastrointestinal, bradicardia, crisis epilépticas, rash cutáneo y síncope.

No se observaron anomalías destacables en los valores de laboratorio.

Sobredosificación

Síntomas: la mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La mayoría de estos efectos no requirieron intervención terapéutica. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca puede aparecer también bradicardia y/o síncope. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas.

Tratamiento: debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aproximadamente 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aproximadamente 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos severos, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los 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, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la acetilcolinesterasa. Código ATC: N06D A03.

Rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico asociados con la enfermedad de Alzheimer.

Rivastigmina interactúa con su enzima diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva la enzima temporalmente. En el hombre, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa en el 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 acetilcolinesterasa en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada.

Ensayos clínicos:

La eficacia de PROMETAX® se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante periodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (completa valoración global del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 1. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Tabla 1

Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)		
Intención de tratar		
Medida de repuesta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	.Placebo N=472
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6
Última observación realizada		
Medida de respuesta	Rivastigmina 6-12 mg N=379	.Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	32***	19

PROPIEDADES
FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción del fármaco con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aproximadamente 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aproximadamente del 36%+13%. La administración de cápsulas de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (tmáx) en 90 minutos, disminuye la Cmáx y aumenta el AUC en aproximadamente un 30%.

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

Metabolismo: rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aproximadamente 1 hora), principalmente por hidrólisis mediada por la colinesterasa al metabolito decarbamilado. In vitro, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándonos en la evidencia de estudios in vitro y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P-450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina.

El aclaramiento plasmático total de 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.

Excreción: no se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con 14C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (> 90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Personas de edad avanzada: la biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

Personas con insuficiencia hepática: el valor de la Cmáx de rivastigmina fue aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada comparado con sujetos sanos.

Personas con insuficiencia renal: los valores de Cmáx y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de Cmáx y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de test in vitro e in vivo, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis 104 veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo in vivo fue negativo.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina.

DATOS
FARMACÉUTICOS

Relación de excipientes

PROMETAX® Cápsulas duras: gelatina, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), dióxido de titanio (E-171).

PROMETAX® Solución oral: benzoato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E-104) y agua purificada.

Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez

PROMETAX® Cápsulas duras: 4 años.
PROMETAX® Solución oral: 3 años.

Precauciones especiales de conservación

PROMETAX® Cápsulas duras: conservar a menos de 30 °C.

PROMETAX® Solución oral: no almacenar por encima de 30 °C. No refrigerar ni congelar. Mantener en posición vertical.

Naturaleza y contenido del recipiente

PROMETAX® Cápsulas duras: envase blister con 14 cápsulas de PVC transparente con una lámina azul de recubrimiento. Cada caja contiene 2, 4 u 8 blisters.

PROMETAX® Solución oral: frasco de vidrio ámbar tipo III de 120 ml con cierre de seguridad para niños, tubo sumergido y obturador de autoalineación. El envase contiene además una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

Instrucciones de uso y manipulación

(en su caso)

PROMETAX® Cápsulas duras: No procede.

PROMETAX® Solución oral: la cantidad prescrita de solución debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral incluida en la caja.

Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited.

Wimblehurst Road.

Horsham.

West Sussex RH12 4AB.

Reino Unido.

Comercializado por:

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221.

08041 Barcelona.

Régimen de prescripción y dispensación por el sistema nacional de salud

Diagnóstico hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

Fecha revisión del texto

Abril de 2000.

Presentación y PVP

PROMETAX® 1,5 mg Cápsulas duras: envase con 28 cápsulas, PVP 47,98 €, PVP IVA 49,90 €.

Envase con 56 cápsulas, M.R., PVP 94,92 €, PVP IVA 98,72 €.

PROMETAX® 3 mg Cápsulas duras: envase con 56 cápsulas, PVP 99,60 €. PVP IVA 103,59 €.

Envase con 112 cápsulas, M.R., PVP 170,65 €, PVP IVA, 177,48 €.

PROMETAX® 4,5 mg Cápsulas duras: envase con 56 cápsulas, PVP 103,55 €, PVP IVA 107,69 €.

PROMETAX® 6 mg Cápsulas duras: envase con 56 cápsulas, M.R., PVP 108,59 €, PVP IVA 112,94 €.

PROMETAX® 2 mg/ml Solución oral: frasco con 120 ml, M.R., PVP 140,23 €, PVP IVA 145,84 €.

C.N. 864611.