

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

INFORME DE EVALUACIÓN

	RIVASTIGMINA EN PARCHES TRANSDÉRMICOS
Principio activo	
Nombre comercial y presentaciones	EXELON[®] (Novartis) PROMETAX[®] (Janssen-Cilag) 4,6mg/24h 30 parches (114,27€) 4,6mg/24h 60 parches (200,00€) 9,5mg/24h 60 parches (200,00€)
Grupo terapéutico	N06DA03 (Anticolinesterásicos - rivastigmina)
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Visado de Inspección.
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	octubre 2007
Fecha de comercialización	2008
Fecha de evaluación	mayo 2009

INDICACIONES TERAPÉUTICAS^[1]

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

MECANISMO DE ACCIÓN^[1]

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.

FARMACOCINÉTICA^[1]

La absorción de rivastigmina a partir de parches transdérmicos es lenta. La C_{max} se alcanza a las 10-16 horas. En el estado estacionario (a dosis múltiples) 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. La exposición de rivastigmina (C_{max} y AUC) aumenta en un factor de 2,6 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h.

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 en pacientes con peso corporal muy bajo.

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

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.

Se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche transdérmico. La velocidad de absorción es un factor limitante de la eliminación, lo que explica la $t_{1/2}$ más larga con el parche transdérmico (3,4 h) que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 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%). El metabolismo es mucho menor con la administración tópica que con la oral, presumiblemente debido a la falta de metabolismo presistémico (primer paso hepático).

La excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^[1]

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. Sólo debe iniciarse el tratamiento con rivastigmina si se dispone de un cuidador que regularmente administre y controle la medicación.

Dosis inicial: Un parche de 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: Un 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. 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:

- Una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- 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.

- 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 oral.

EFICACIA CLÍNICA

Un solo ensayo clínico, ha comparado la eficacia de la rivastigmina en parches con las cápsulas y el placebo[2, 3]. El objetivo del estudio era probar cuatro hipótesis por este orden:

1° Superioridad del parche de 17,4 mg/24h sobre el placebo en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.

2° No inferioridad del parche de 17,4 mg/24h frente a las cápsulas a dosis de 12mg/d en la ADAS-Cog (margen de no inferioridad: 1,25 puntos).

3° Superioridad del parche de 9,5 mg/24h sobre el placebo en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.

4° Superioridad del parche de 17,4 mg/24h sobre el placebo en la escala ADCS-ADL.

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

El ensayo reclutó a 1.195 pacientes de 50 a 85 años con diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer y puntuación del MMSE entre 10 y 20. La duración fue de 24 semanas, las dosis eran tituladas durante 16 semanas y la fase de mantenimiento fue de 8 semanas. Para la eficacia se evaluó a los pacientes que tomaron al menos una dosis y tuvieron una evaluación basal y otra posterior.

Los resultados, medidos como diferencias frente a placebo en el cambio entre la puntuación basal y la final fueron:

Diferencia con placebo	ADAS-Cog	ADCS-CGIC	ADCS-ADL
Rivastigmina parche 9,5mg/24h	1,6	0,3	2,2
Rivastigmina cápsulas 12 mg/d	1,6	0,3	1,8

Los números positivos indican mejoría respecto a placebo. Todas son diferencias respecto al placebo estadísticamente significativas.

Se consideró probada la hipótesis de la superioridad de los parches de rivastigmina 9,5mg/24h respecto al placebo. Aunque no figuraba en las hipótesis del ensayo, se comenta que la comparación del parche de 9,5mg/24h con las cápsulas revela no inferioridad.

Se considera clínicamente relevante una mejoría de 4 puntos en la escala ADAS-Cog, sin que se aprecie empeoramiento con la ADCS-CGIC ni con la ADCS-ADL. Esto ocurrió en un 17,4% de los pacientes con rivastigmina parche 9,5 mg/24h, en un 19,0% con cápsulas y en un 10,5% con placebo. Las diferencias con placebo son estadísticamente significativas.

SEGURIDAD

Efectos adversos

La incidencia global de reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con rivastigmina parche 9,5 mg/24h que en los pacientes tratados con dosis de 3 a 12 mg/día en forma de cápsulas (50,5% con parches 9,5 mg/24 h frente a 63,3% con 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 menor en el grupo de parches 9,5 mg/24 h que en el grupo de cápsulas (náuseas 7,2% frente a 23,1% y vómitos 6,2% frente a 17,0%, respectivamente; el 5,0% y 3,3% de los pacientes con placebo notificaron náuseas y vómitos respectivamente) [1]. Sin embargo, a pesar de ser las náuseas y vómitos el problema más frecuente, sorprendentemente hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos con rivastigmina parches 9,5mg/24h que con las cápsulas (11% frente a 9%)[2].

Las reacciones adversas notificadas en el ensayo principal con 291 pacientes 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 [¿cómo se determina una frecuencia $< 1/10.000$ con 291 pacientes?].

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.

Las siguientes reacciones adversas se han observado con las cápsulas y la solución oral: mareos (muy frecuentes: $\geq 1/10$); agitación, somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); insomnio, caídas accidentales, pruebas de la función hepática elevadas (poco frecuentes); crisis epilépticas, úlcera duodenal, angina de pecho (raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); arritmia cardiaca, hipertensión, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, alucinaciones (muy raras); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles)[1].

El plan de gestión de riesgos de la Agencia Europea de Medicamentos comprende los siguientes: síntomas extrapiramidales; náusea, vómito y diarrea; aumento de enzimas hepáticas y pancreatitis; reacciones cutáneas en el sitio de aplicación, anemia, irritación ocular, infecciones pulmonares, arritmias, exacerbación de asma y EPOC, infarto de miocardio, hepatitis, hematuria, hipertensión, accidente cerebrovascular, obstrucción urinaria, úlcera gástrica, muerte, ampollas cutáneas y convulsiones[4].

Contraindicaciones[1]

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

Precauciones especiales de empleo^[1]

Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 h.

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas y vómitos, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis

Los pacientes pueden perder peso mientras estén tomando rivastigmina. Debe monitorizarse el peso del paciente.

Se recomienda 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 con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas.
- Predisposición a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades.
- Antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).

La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular los parches transdérmicos.

Utilización en situaciones especiales^[1]

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.

Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas.

Interacciones^[1]

Debido a su farmacodinamia, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas, y además podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La rivastigmina, el donepezilo y la galantamina están indicados en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada. El NICE recomienda cualquiera de los tres como opciones sólo para el grado moderado[5]. El tratamiento debe ser evaluado periódicamente y mantenerlo sólo mientras se aprecie una respuesta clínica. El papel de los inhibidores de la colinesterasa en la enfermedad de Alzheimer es controvertido ya que ninguno de los fármacos ha logrado demostrar en ensayos clínicos el grado de eficacia que se considera clínicamente relevante[6, 7]. La rivastigmina en parches transdérmicos no es una excepción. El único ensayo que valora la eficacia de la rivastigmina en parches, dirigía más sus objetivos a la dosis de 19,4 mg/d que finalmente no fue aprobada 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; pero el conjunto de abandonos por efectos adversos fue similar con cápsulas y con parches. 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, otros fármacos de su grupo están disponibles en forma de solución o comprimidos bucodispersables. Además, la utilización de inhibidores de la colinesterasa en pacientes con un avanzado deterioro es muy cuestionable.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: rivastigmina cápsulas, donepezilo, galantamina.

1. **Eficacia:** Similar a rivastigmina cápsulas y en todo caso escasa.
2. **Seguridad:** Similar a rivastigmina cápsulas en conjunto. Menos náuseas y vómitos que rivastigmina cápsulas, lo que también sucede con donepezilo.
3. **Pauta:** Una vez al día. Igual que donepezilo y galantamina.
4. **Coste:** Similar.

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento día (€)
Rivastigmina parche 9,5 mg/24h	Exelon, Prometax 9,5 mg/24h 60 parches	200,00	3,33
Rivastigmina 6 mg/12h	Exelon, Prometax 6 mg 112 cápsulas	184,89	3,30
	Exelon, Prometax 2 mg/ml 120ml sol. oral	143,80	7,19
Donepezilo 10 mg/d	Aricept 10 mg 28 comprimidos Aricept Flash 10 mg 28 comp bucodispersables	116,55	4,16
Galantamina 16mg/d	Reminyl 16mg 28 cápsulas liberación prolongada	103,13	3,68
Galantamina 24mg/d	Reminyl 24mg 28 cápsulas liberación prolongada	116,57	4,16
Galantamina 8 mg/12h	Reminyl 4 mg/ml 100ml sol. oral	69,37	2,77
Galantamina 12 mg/12h			4,16

CONCLUSIONES

La rivastigmina en parches de 9,5 mg/24h ha mostrado una eficacia similar a las cápsulas y no ha demostrado una mayor seguridad. La rivastigmina en forma de parches produce menos náuseas y vómitos que las cápsulas, pero este principio activo parece tener una mayor incidencia de este efecto adverso que otros de su grupo. Una proporción similar de pacientes abandona por efectos adversos con parches y con cápsulas. Es un medicamento más en un grupo farmacológico que de por sí ya muestra una escasa eficiencia.

CALIFICACIÓN:

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra

Glosario:

ADCS-ADL: *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*. Cada ítem consiste en una serie de cuestiones que valoran la habilidad de llevar a cabo actividades diarias, va desde la total independencia a la imposibilidad total. Una puntuación de 54 significa total desenvoltura y menos una desenvoltura inferior.

ADCS-CGIC: *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*. Valora la presencia de cambios relevantes en 15 áreas específicas, agrupadas en los dominios de cognición, conducta y funcionamiento social y en actividades de la vida diaria en una escala de 7 puntos.

ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale*. Consiste en 11 test: habilidad en lenguaje hablado, comprensión de lenguaje hablado, recordar instrucciones, dificultad para encontrar palabras, seguimiento de ordenes, nombrar objetos, dibujar, praxis ideatoria, orientación, recordar palabras, reconocer palabras. Entre 0-70 puntos. A más puntuación indica un mayor deterioro.

ITT-LOCF: *Intent-to-Treat Last Observation Carried Forward*. Pacientes que tomaran al menos una dosis y tuvieran una evaluación basal y otra posterior.

MMSE: *Mini-Mental State Examination*. Entre 0-30 puntos. 21-26 Alzheimer leve; 10-20 moderado; 10-14 moderadamente grave; <10 grave.

NPI: *Neuropsychiatric Inventory*.

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Agencia británica de evaluación de tecnologías sanitarias.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Winblad B, et al. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> 2007;22(5):456-67. Ref. 2-4 Financiado por Novartis.	ECA doble ciego controlado con placebo y con comparador activo, multicéntrico Objetivo: comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la rivastigmina en parches (RP) con las cápsulas (RC) y el placebo.	Pacientes 50-85 años Probable enfermedad de Alzheimer. MMSE: 10-20. Evaluados: 1.464 Aleatorizados: 1.195 Población ITT-LOCF: 1.053 Evaluados para seguridad: 1.190 Criterios de exclusión: Enfermedades graves, que pudieran interferir con la evaluación del paciente, nuevo uso de psicótrpos, dopaminérgicos, inhibidores de la colinesterasa o anticolinérgicos.	RP 9,5 mg/24h (n=291) Dosis inicial: 4,5 mg/d Incremento: 4,5 mg/d RP 17,4 mg/24h (n=303) Dosis inicial: 4,5 mg/d Incrementos: 4,5 mg/d RC 6 mg dos veces día (n=294) Dosis inicial: 3 mg/d Incrementos: 3 mg/d Placebo (n=302) Los incrementos de dosis se hacían cada 4 semanas Duración: 16 semanas de titulación y 8 a dosis máximas	Variables principales. Cambio en la semana 24 respecto al valor basal de la ADAS-Cog y ADCS-CGIC Variables secundarias: ADCS-ADL, MMSE, NPI, Test del reloj de diez puntos, Test de trazado de senderos parte A. Respuesta clínicamente relevante definida como cambio en ADAS-Cog ≥ 4 sin empeorar ADCS-CGIC ni ADCS-ADL. Efectos adversos	Cambio medio respecto al basal (desviación estándar). p de la comparación con placebo. ADAS-Cog RP 9,5 mg/24h (n=248): -0,6(6,4) p=0,005 RC (n=253): -0,6(6,2) p=0,003 Placebo (n=281) :+1,0(6,8) ADCS-CGIC RP 9,5 mg/24h (n=248): 3,9(1,2) p=0,01 RC (n = 253): 3,9(1,3) p=0,009 Placebo (n=281): 4,2(1,3) ADCS-ADL RP 9,5 mg/24h (n=247): -0,1(9,1) p=0,01 RC (n=254): -0,5(9,5) p=0,04 Placebo (n=281):-2,3(9,4) %Respondedores: RP 9,5 mg/24h (n=251): 17,4% p=0,037 RC (n=256): 19,0% p=0,004 Placebo (n=282): 10,5% Abandonos : RP 9,5 mg/24h: 21,8% RC: 21,2% Placebo: 11,9% Dejan el tratamiento por efectos adversos: RP 9,5 mg/24h: 11% RC: 9% Placebo: 6% Efectos adversos:	Aleatoriz.: 1+1 Ciego: 1+1 Pérdidas: 1 Total: 5

					<p>RP 9,5 RC Placebo</p> <p>Náuseas 7% 23% 5%</p> <p>Vómitos 6% 17% 3%</p> <p>Diarrea 6% 5% 3%</p> <p>Pérdida peso 3% 5% 1%</p> <p>Mareos 2% 8% 2%</p> <p>Pérdida apetito 1% 4% 1%</p> <p>Dolor cabeza 3% 6% 2%</p> <p>Astenia 2% 6% 1%</p>	
--	--	--	--	--	---	--

--	--	--	--	--	--	--

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ficha técnica de Exelon. Laboratorio Novartis. 2007.
- [2] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(5):456-67.
- [3] Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(4 Suppl 1):S14-22.
- [4] European Public Assessment Report (EPAR). Exelon. Scientific discussion. London (UK): European Medicines Agency; 2007 Sep. Procedure N.º: EMEA/H/C/169/X/38. Disponible en <http://www.emea.eu.int>.
- [5] National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2007: 111.
- [6] Birks J. Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- [7] Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):379-97.