

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

**DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 4,6 mg/24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

**DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 9,5 mg/24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de rivastigmina cada **24 hrs**. Cada parche transdérmico de 10,8 cm² contiene 25,92 mg de rivastigmina.

Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina cada **24 hrs**. Cada parche transdérmico de 21,6 cm² contiene 51,84 mg de rivastigmina.

La lista completa de excipientes puede consultarse en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico

Cada parche transdérmico es un parche transdérmico delgado de tipo matriz de forma rectangular. El exterior de la capa de soporte es translúcido.

Cada parche Durivast 4,6 mg/**24 hrs** está impreso en azul con: RID-TDS 4,6 mg/**24 hrs**

Cada parche Durivast 9,5 mg/**24 hrs** está impreso en azul con: RID-TDS 9,5 mg/**24 hrs**

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con:

- demencia entre leve y moderada de tipo Alzheimer,
- demencia grave de tipo Alzheimer y
- demencia entre leve y moderada asociada a la enfermedad de Parkinson

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)

4.2 Posología y forma de administración

Los parches transdérmicos de Durivast deben aplicarse dos veces por semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (consulte también el Método de administración). El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer y Parkinson. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con las directrices actuales. Al igual que cualquier tratamiento iniciado en pacientes con demencia, la terapia con rivastigmina solo debe iniciarse si se dispone de un cuidador para administrar y controlar regularmente el tratamiento.

Posología

Parches transdérmicos	Tasas de liberación de rivastigmina <i>in vivo</i> por 24 hrs
Durivast 4,6 mg/ <u>24 hrs</u>	4,6 mg
Durivast 9,5 mg/ <u>24 hrs</u>	9,5 mg

Demencia entre leve y moderada de tipo Alzheimer

Demencia entre leve y moderada asociada a la enfermedad de Parkinson

Dosis inicial

El tratamiento se inicia con 4,6 mg/24 hrs.

Dosis de mantenimiento

Después de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento y si es bien tolerado según el médico tratante, la dosis de 4,6 mg/24 hrs debe aumentarse a 9,5 mg/24 hrs, la dosis efectiva diaria recomendada, que debe continuarse mientras el paciente continúe mostrando beneficio terapéutico.

Aumento de la dosis

9,5 mg/24 hrs es la dosis efectiva diaria recomendada que debe continuarse mientras el paciente siga mostrando beneficios terapéuticos. Si se tolera bien y solo después de un mínimo de seis meses de tratamiento con 9,5 mg/24 hrs, el médico tratante puede considerar aumentar la dosis a 13,3 mg/24 hrs en pacientes que hayan mostrado un deterioro cognitivo significativo (por ejemplo, disminución del MMSE) y/o un deterioro funcional (según el criterio del médico) mientras reciben la dosis efectiva diaria recomendada de 9,5 mg/24 hrs (ver sección 5.1).

La dosis de 13,3 mg/24 hrs no se puede alcanzar con Durivast para las condiciones en las que se deba utilizar esta concentración, se dispone de otros parches transdérmicos que contienen rivastigmina a la concentración de 13,3 mg/24 hrs.

Demencia grave de tipo Alzheimer

Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz

El tratamiento se inicia con 4,6 mg/24 hrs.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Posteriormente la dosis debe aumentarse a 9,5 mg/24 hrs y luego a 13,3 mg/24 hrs que es la dosis eficaz demostrada. Dichos aumentos de la dosis siempre dependerán de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se harán únicamente tras un periodo terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

El beneficio clínico de la rivastigmina debe reevaluarse periódicamente. También se debe considerar la discontinuación cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico a la dosis óptima.

El tratamiento debe interrumpirse temporalmente si se observan reacciones adversas gastrointestinales hasta que estas reacciones adversas se resuelvan. El tratamiento con parche transdérmico puede reanudarse con la misma dosis si el tratamiento no se interrumpe durante más de tres días. De lo contrario, se debe reiniciar el tratamiento con 4,6 mg/24 hrs.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Sobre la base de una exposición comparable entre rivastigmina oral y transdérmica (véase la sección 5.2), los pacientes tratados con cápsulas o solución oral de rivastigmina pueden cambiarse a parches transdérmicos de Durivast de la siguiente manera:

- Un paciente con una dosis de rivastigmina oral de 3 mg/día puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 hrs.
- Un paciente con una dosis de 6 mg/día de rivastigmina oral puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 hrs.
- Un paciente con una dosis estable y bien tolerada de 9 mg/día de rivastigmina oral puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 hrs. 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 hrs.
- Un paciente con una dosis de 12 mg/día de rivastigmina oral puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 hrs.

Después de cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 hrs, siempre que sean bien tolerados después de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 hrs debe aumentarse a 9,5 mg/24 hrs, que es la dosis efectiva recomendada.

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

Poblaciones especiales

- Población pediátrica: No existe un uso relevante de rivastigmina en la población pediátrica.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis para los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg por encima de la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 hrs (véase la sección 4.4). Pueden presentar más reacciones adversas y son más propensos a la discontinuación debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: Debido al aumento de la exposición en la insuficiencia hepática de leve a moderada observada con la formulación oral, deben seguirse de cerca las recomendaciones de dosificación para ajustar el título según la tolerabilidad. Pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden presentar más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

han estudiado los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis para estos pacientes (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

- Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la Sección 5.2).

Método de administración

Durivast es para uso transdérmico.

Los parches transdérmicos deben aplicarse dos veces por semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) sobre la piel sana, limpia, seca, sin pelo, intacta en la parte superior o inferior de la espalda, la parte superior del brazo o el pecho, en un lugar que no se frote con ropa ajustada. No se recomienda aplicar el parche transdérmico en el muslo o en el abdomen debido a la disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina que se observa cuando se aplica el parche transdérmico en estas áreas del cuerpo.

El parche transdérmico no debe aplicarse sobre la piel enrojecida, irritada o cortada. Se debe evitar la reaplicación en el mismo lugar de la piel dentro de los 14 días para minimizar el riesgo potencial de irritación de la piel.

Para evitar interferencias con las propiedades adhesivas del parche transdérmico, no se debe aplicar ninguna crema, loción o polvo en el área de la piel donde se vaya a aplicar el medicamento.

Los pacientes y cuidadores deben ser instruidos sobre las instrucciones de administración importantes:

- El envase contiene para cada aplicación un parche transdérmico rectangular y translúcido y una cubierta adhesiva ovalada de color beige.
Ambos parches están sellados individualmente en bolsitas. La cubierta adhesiva se utiliza exclusivamente para la fijación del parche transdérmico.
- El parche anterior debe retirarse antes de aplicar uno nuevo (véase la sección 4.9).
- El parche debe ser reemplazado por uno nuevo a más tardar después de 4 días. Solo se debe usar un parche a la vez (ver sección 4.9).
- El parche debe presionarse firmemente durante unos 15 segundos con la palma de la mano hasta que los bordes se peguen bien. Luego se cubre con la cubierta adhesiva y se presiona firmemente durante al menos 30 segundos con la palma de la mano hasta que se pegue bien.
- Si el parche se cae, se debe aplicar uno nuevo y reemplazarlo al mismo tiempo que de costumbre.
- El parche se puede usar en situaciones cotidianas, incluido el baño y durante el clima caluroso.
- El parche no debe exponerse a ninguna fuente de calor externa (por ejemplo, luz solar excesiva, saunas, solárium) durante largos periodos de tiempo.
- El parche transdérmico, así como 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.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto con parche de rivastigmina (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Los parches transdérmicos de Durivast son parches de varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas generalmente aumentan con el aumento de las dosis, en particular en los cambios de dosis. Si el tratamiento se interrumpe durante más de tres días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 hrs.

Uso indebido del medicamento y errores de dosificación que dan lugar a una sobredosis

El uso indebido del medicamento y los errores de dosificación con el parche transdérmico de rivastigmina han dado lugar a reacciones adversas serias; algunos casos han requerido hospitalización y rara vez han llevado a la muerte (véase la sección 4.9). La mayoría de los casos de uso indebido del medicamento y de errores de dosificación han consistido en no retirar el parche antiguo al colocarse uno nuevo y en el uso de varios parches al mismo tiempo. Los pacientes y sus cuidadores deben ser instruidos sobre las instrucciones de administración importantes del parche transdérmico de rivastigmina (véase la sección 4.2).

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea están relacionados con la dosis y pueden ocurrir al iniciar el tratamiento y/o aumentar la dosis (véase la sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en las mujeres. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación como resultado de vómitos o diarrea prolongados pueden ser tratados con líquidos intravenosos y reducción o discontinuación de la dosis si se reconocen y tratan con prontitud. La deshidratación puede estar asociada con desenlaces serios.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras toman inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. Se debe controlar el peso del paciente durante el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina.

Bradicardia

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma puede ocurrir en pacientes tratados con ciertos productos inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. La rivastigmina puede causar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o con antecedentes familiares de esta o con mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipopotasemia o hipomagnesemia, o el uso concomitante con medicamentos que se sabe que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG) (véanse las secciones 4.5 y 4.8).

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Otras reacciones adversas

Se debe tener cuidado al prescribirles parches transdérmicos de Ryvusti®:

- a pacientes con síndrome del seno enfermo o defectos de conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular) (ver sección 4.8);
- a pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas o pacientes predispuestos a estas afecciones, debido a que la rivastigmina puede provocar un aumento de las secreciones gástricas (véase la sección 4.8);
- a pacientes predispuestos a obstrucción urinaria y convulsiones, porque los colinomiméticos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación pueden ocurrir con el parche de rivastigmina y suelen ser de intensidad leve o moderada. Los pacientes y cuidadores deben recibir instrucciones en consecuencia.

Estas reacciones no son en sí mismas un indicio de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina puede provocar dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (por ejemplo, aumento del eritema, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente dentro de las 48 horas posteriores a la retirada del parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento (véase la sección 4.3).

Los pacientes que desarrollen reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto al parche de rivastigmina y que aún requieran tratamiento con rivastigmina solo deben cambiarse a rivastigmina oral después de una prueba de alergia negativa y bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición al parche de rivastigmina no puedan tomar rivastigmina en ninguna forma.

Ha habido informes raros posteriores a la comercialización de pacientes que presentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos, se debe discontinuar el tratamiento (véase la sección 4.3).

Otras advertencias y precauciones

La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos después de manipular los parches transdérmicos de Durivast (ver sección 5.3). Las manos deben lavarse con agua y jabón después de quitarse el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, enjuague inmediatamente con abundante agua y consulte a un médico si los síntomas no se resuelven.

Poblaciones especiales

- Los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg pueden presentar más reacciones adversas y es más probable que discontinúen el tratamiento debido a reacciones adversas (véase la sección 4.2). Titule cuidadosamente y monitoree a estos pacientes para detectar reacciones adversas (por ejemplo, náuseas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)

o vómitos excesivos) y considere la posibilidad de reducir la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 hrs si se desarrollan tales reacciones adversas.

- Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden presentar más reacciones adversas. Se deben seguir de cerca las recomendaciones de dosificación para ajustar de acuerdo con la tolerabilidad individual. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis para estos pacientes (véanse las secciones 4.2 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares de tipo succinilcolínico durante la anestesia. Se recomienda precaución al seleccionar agentes anestésicos. Si es necesario, se puede considerar la posibilidad de ajustar la dosis o detener temporalmente el tratamiento.

Habida cuenta de sus efectos farmacodinámicos y de sus posibles efectos aditivos, la rivastigmina no debe administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. La rivastigmina puede interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos aditivos que conducen a bradicardia (que puede dar lugar a síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluido el atenolol) y la rivastigmina. Se espera que los betabloqueantes cardiovasculares se asocien con el mayor riesgo, pero también se han recibido informes en pacientes que usan otros betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando la rivastigmina se combina con betabloqueantes y también con otros agentes de bradicardia (por ejemplo, agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, la combinación de rivastigmina con medicamentos inductores de prolongación del intervalo QT o torsades de pointes, como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultopida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino, debe observarse con precaución y también puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG).

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

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

La administración concomitante de rivastigmina con medicamentos comúnmente prescritos, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, bloqueadores de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiacepinas y antihistamínicos, no se asoció con una alteración en la cinética de rivastigmina o un mayor riesgo de efectos adversos clínicamente relevantes.

De acuerdo con su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la rivastigmina puede inhibir el metabolismo mediado por la butirilcolinesterasa de otras sustancias.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En hembras gestantes, la rivastigmina y/o los metabolitos atravesaron la placenta. No se sabe si esto ocurre en seres humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos. En estudios peri/posnatales en ratas, se observó un aumento del tiempo de gestación. La rivastigmina no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia materna

En animales, la rivastigmina se excreta en la leche. Se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres que toman rivastigmina no deben amamantar.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos de la rivastigmina sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer y la demencia en la enfermedad de Parkinson pueden causar un deterioro gradual del rendimiento de conducción o comprometer la capacidad de usar máquinas. Además, la rivastigmina puede inducir síncope o delirio. Como consecuencia, la rivastigmina tiene una influencia menor o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, la capacidad para continuar conduciendo u operando máquinas complejas debe ser evaluada rutinariamente por el médico tratante.

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación (generalmente eritema leve a moderado en el lugar de aplicación) son las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más comunes son de naturaleza gastrointestinal, incluidas las náuseas y los vómitos.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Las reacciones adversas en la tabla 1 se enumeran de acuerdo con la clase de órgano del sistema MedDRA y 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); no se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en 1670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y activo con parches transdérmicos de rivastigmina durante una duración de 24-48 semanas y a partir de datos posteriores a la comercialización.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Frecuente	Infección del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuente	Anorexia, disminución del apetito
Rara	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Rara	Agresión
No se conoce	Alucinaciones, inquietud, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Dolor de cabeza, síncope, mareos
Rara	Hiperactividad psicomotriz
Muy Rara	Síntomas extrapiramidales
No se conoce	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia, pleurotótono (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos	
Rara	Bradicardia
No se conoce	Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia, síndrome del seno enfermo
Trastornos vasculares	
No se conoce	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Rara	Úlcera gástrica
No se conoce	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No se conoce	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)

Frecuente	Erupción cutánea
No se conoce	Prurito, eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Frecuente	Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación (por ejemplo, eritema en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación, edema en el lugar de aplicación, dermatitis en el lugar de aplicación, irritación en el lugar de aplicación), afecciones asténicas (por ejemplo, fatiga, astenia), pirexia, disminución del peso
Rara	Caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando se utilizaron dosis superiores a 13,3 mg/**24 hrs** en el estudio controlado con placebo mencionado anteriormente, el insomnio y la insuficiencia cardíaca se observaron con más frecuencia que con 13,3 mg/**24 hrs** o placebo, lo que sugiere una relación dosis-efecto. Sin embargo, estos eventos no ocurrieron con mayor frecuencia con parches transdérmicos de rivastigmina 13,3 mg/**24 hrs** que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas solo se han observado con cápsulas de rivastigmina y solución oral y no en estudios clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar general, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlceras duodenales, angina de pecho (rara); hemorragia gastrointestinal (muy rara) y algunos casos de vómitos intensos se asociaron con rotura esofágica (no se conoce).

Irritación cutánea

En un estudio comparativo de biodisponibilidad realizado con múltiples aplicaciones de parches (durante un período de 11 días) a 58 sujetos varones sanos de entre 18 y 50 años, la mayoría de las reacciones observadas en el lugar de aplicación se calificaron con una puntuación de 1 (*“eritema mínimo, apenas perceptible”*) y una puntuación de 2 (*“eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima”*) según la clasificación sugerida por la directriz de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). En muy pocos casos se asignó una puntuación de 3 (*“eritema y pápulas”*). En un solo caso, se observó erosión del sitio de aplicación poco después de la eliminación del último de los tres parches. Esta reacción en el lugar de aplicación fue solo leve en intensidad y se resolvió espontáneamente en la tarde del mismo día. Ninguna de las reacciones observadas en el lugar de aplicación condujo a la discontinuación ni requirió ningún tratamiento. Todas las reacciones en el lugar de aplicación mejoraron con el tiempo dentro del período de observación de 48 horas después de la retirada del parche.

En otro ensayo clínico de adhesión e irritación de la piel realizado con la aplicación de un solo parche en una población de ancianos (48 sujetos de entre 55 y 90 años), las reacciones en el lugar de aplicación fueron en su mayoría de intensidad leve. El eritema fue la respuesta dérmica observada con mayor frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de aplicación mostraron una mejoría dentro del intervalo de tiempo de observación de 72 horas después de la retirada del parche.

En 6 sujetos (12,50%), se observó una reacción vesicular [puntuación 6 según la clasificación sugerida por la directriz de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) y puntuación 5 según el documento de preguntas y respuestas (publicado en junio de 2018) tras la retirada del parche. En todos los casos, la reacción fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en un corto período de tiempo después de la retirada del parche (de unas pocas horas a unos pocos días).

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en el estudio clínico sin enmascaramiento realizado con parches transdérmicos de Rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Reacciones adversas	Parches de Rivastigmina n (%)
Total de pacientes estudiados	288 (100)
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente: Insomnio	18 (6,3)
Frecuente: Depresión	16 (5,6)
Frecuente: Ansiedad	15 (5,2)
Frecuente: Agitación	8 (2,8)
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente: Temblor	21 (7,3)
Frecuente: Mareos	16 (5,6)
Frecuente: Somnolencia	12 (4,2)
Frecuente: Hipocinesia	11 (3,8)
Frecuente: Bradicinesia	10 (3,5)
Frecuente: Rigidez en rueda dentada	8 (2,8)
Frecuente: Discinesia	7 (2,4)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente: Dolor abdominal	6 (2,1)
Trastornos vasculares	
Frecuente: Hipertensión	9 (3,1)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente: Caídas	34 (11,8)
Muy frecuente: Eritema en el lugar de aplicación	31 (10,8)
Frecuente: Irritación en el lugar de aplicación, prurito,	9 (3,1); 13 (4,5); 7 (2,4)
Frecuente: Fatiga	10 (3,5)
Frecuente: Astenia	6 (2,1)
Frecuente: Trastorno de la marcha	11 (3,8)

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Durante un estudio prospectivo de 76 semanas realizado sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Rivastigmina en parches transdérmicos se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: deshidratación, pérdida de peso, agresividad, alucinaciones visuales (frecuentes).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Eso Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les solicita a los profesionales que informen de cualquier sospecha de reacción adversa.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La mayoría de los casos de sobredosis accidental de rivastigmina oral no se han asociado con ningún signo o síntoma clínico y casi todos los pacientes afectados continuaron el tratamiento con rivastigmina **24 hrs** después de la sobredosis.

Se ha notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con intoxicaciones moderadas como miosis, enrojecimiento, trastornos digestivos como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo y aumento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción y/o defecación involuntarias, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves, pueden desarrollarse efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y paro respiratorio con un posible desenlace fatal.

Además, ha habido casos posteriores a la comercialización de mareos, temblores, dolor de cabeza, somnolencia, estado confusional, hipertensión, alucinaciones y malestar general. Se ha notificado sobredosis con parche transdérmico de rivastigmina como resultado de errores de uso indebido/dosificación (aplicación de múltiples parches a la vez) en el entorno posterior a la comercialización y rara vez en estudios clínicos.

Tratamiento

Dado que la rivastigmina tiene una vida media plasmática de aproximadamente 3,4 horas y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aproximadamente 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosis asintomática se retiren inmediatamente todos los parches transdérmicos de Durivast y no se aplique ningún otro parche transdérmico durante las siguientes **24 hrs**. En caso de sobredosis acompañada de náuseas y vómitos intensos, se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe administrar tratamiento sintomático para otras reacciones adversas según sea necesario.

En caso de sobredosis masiva, se puede utilizar atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina intravenoso, con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, anticolinesterasas, código ATC: N06DA03

La rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa de tipo carbamato, que se cree que facilita la neurotransmisión colinérgica al ralentizar la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Por lo tanto, la rivastigmina puede tener un efecto de mejora sobre los déficits cognitivos mediados por colinérgicos en la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un complejo unido covalentemente que inactiva temporalmente las enzimas. En hombres jóvenes sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas después de la administración. La actividad de la enzima vuelve a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de que se haya alcanzado el máximo efecto inhibitorio. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, la inhibición de la AChE en el LCR por rivastigmina oral fue dependiente de la dosis hasta 6 mg administrados dos veces al día, la dosis más alta probada. La inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa en el LCR de 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina oral fue similar a la inhibición de la actividad de la AChE.

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer con parche transdérmico de referencia una vez al día

La eficacia de los parches transdérmicos de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer se ha demostrado en un estudio central doble ciego controlado con placebo de 24 semanas y su fase de extensión abierta, y en un estudio comparativo doble ciego de 48 semanas.

Estudio controlado con placebo de 24 semanas

Los pacientes que participaron en el estudio controlado con placebo obtuvieron una puntuación de 10 a 20 en el MMSE (Miniexamen del Estado Mental). La eficacia se estableció mediante el uso de herramientas de evaluación independientes y específicas de dominio que se aplicaron a intervalos regulares durante el período de tratamiento de 24 semanas. Estas incluyen ADAS-Cog (Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - Subescala cognitiva, una medida de la cognición basada en el rendimiento) y ADCS-CGIC (Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - Impresión global del cambio del médico, una evaluación global integral del paciente por parte del médico que incorpora la información del cuidador), y ADCS-ADL (Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - Actividades de la vida diaria, una evaluación calificada por el cuidador de las actividades de la vida diaria, incluida la higiene personal, la alimentación, vestirse, las tareas domésticas como las compras, la retención de la capacidad de orientarse en el entorno, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas). Los resultados de 24 semanas para las tres herramientas de evaluación se resumen en la Tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)

Tabla 3

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

* $p \leq 0,05$ frente a placebo

ITT: Intención de tratar; LOCF: Última observación trasladada

¹ Basado en ANCOVA con el tratamiento y el país como factores y el valor basal como covariable. Los cambios negativos en ADAS-Cog indican una mejora. Los cambios positivos en ADCS-ADL indican una mejoría.² Basado en el bloqueo de la prueba CMH (prueba de van Elteren) para el país. Las puntuaciones de ADCS-CGIC < 4 indican una mejoría.

Los resultados para los respondedores clínicamente relevantes del estudio controlado con placebo de 24 semanas se proporcionan en la Tabla 3. La mejoría clínicamente relevante se definió *a priori* como una mejoría de al menos 4 puntos en ADAS-Cog, sin empeoramiento en ADCS-CGIC y sin empeoramiento en ADCS-ADL.

Ref.: RF2372613/24

Reg. ISP. N° F-29378/25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg/24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

Tabla 4

	Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)		
	Parches transdérmicos de rivastigmina 9,5 mg/24 hrs N = 251	Cápsulas de rivastigmina 12 mg/día N = 256	de Placebo N = 282
Población ITT-LOCF			
Al menos 4 puntos de mejora en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valor p frente a placebo	0,037*	0,004*	

* p≤0,05 frente a placebo

Como sugiere la modelización compartimental, los parches transdérmicos de 9,5 mg/**24 hrs** mostraron una exposición similar a la proporcionada por una dosis oral de 12 mg/día.

Estudio controlado con comparador activo de 48 semanas

Los pacientes que participaron en el estudio controlado con comparador activo tuvieron una puntuación inicial basal de MMSE de 10-24. El estudio estaba diseñado para comparar la eficacia del parche transdérmico de 13,3 mg/**24 hrs** frente al parche transdérmico de 9,5 mg/**24 hrs** durante una fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que mostraron deterioro funcional y cognitivo después de una fase inicial de tratamiento abierto de 24-48 semanas mientras recibían una dosis de mantenimiento del parche transdérmico de 9,5 mg/**24 hrs**. El deterioro funcional fue evaluado por el investigador y el deterioro cognitivo se definió como una disminución en la puntuación del MMSE de >2 puntos con respecto a la visita anterior o una disminución de >3 puntos con respecto al valor basal. La eficacia se estableció mediante el uso de ADAS-Cog (Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer – Subescala cognitiva, una medida de la cognición basada en el rendimiento) y ADCS-IADL (Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer – Actividades instrumentales de la vida diaria) que evalúan las actividades instrumentales que incluyen el mantenimiento de las finanzas, la preparación de comidas, las compras, la capacidad de orientarse en el entorno, la capacidad de ser dejado sin supervisión. Los resultados de 48 semanas para las dos herramientas de evaluación se resumen en la Tabla 4.

Tabla 5

Población/Visitas		Parche transdérmico de rivastigmina 15 cm ² N = 265		Parche transdérmico de rivastigmina 10 cm ² N = 271		Parche transdérmico de rivastigmina 15 cm ²		Parche transdérmico de rivastigmina 10 cm ²	
		n	Media	n	Media	DMMC	IC del 95%	Valor p	
ADAS-Cog									
LOCF	Línea base	264	34,4	268	34,9				
	DC-semana 48	264	38,5	268	39,7				
	Cambio	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

ADCS-AIVD

LOCF	Línea base	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.

DMMC: diferencia en medias de mínimos cuadrados.

LOCF – Última observación trasladada.

Puntuaciones ADAS-cog: Una diferencia negativa en la DMMC indica una mayor mejoría en rivastigmina 15 cm² en comparación con rivastigmina 10 cm².

Puntuaciones ADCS-AIVD: Una diferencia positiva en la DMMC indica una mayor mejoría en rivastigmina 15 cm² en comparación con rivastigmina 10 cm².

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)

N es el número de pacientes con una evaluación basal (última evaluación en la fase inicial abierta) y con al menos 1 evaluación posbasal (para el LOCF).

La DMMC, el IC del 95% y el valor p se basan en un modelo ANCOVA (análisis de covarianza) ajustado por país y puntuación basal 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 de la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contenga rivastigmina en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer (véase la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

Correlación FC-FD de las concentraciones plasmáticas de rivastigmina y la inhibición plasmática de BuChE

Se investigó la correlación FC-FD entre las concentraciones plasmáticas de rivastigmina y la inhibición de BuChE en plasma después de múltiples aplicaciones de Durivast con un parche transdérmico de 9,5 mg/24 hrs en un estudio abierto, aleatorizado, de 2 períodos, 2 secuencias, dosis múltiples y cruzado en voluntarios sanos, utilizando el parche transdérmico de referencia una vez al día como comparador. Cada sujeto recibió un parche transdérmico Durivast de 9,5 mg/24 hrs, aplicado alternativamente durante 4 días y 3 días, o un parche transdérmico de referencia de referencia una vez al día de 9,5 mg/24 hrs, cada parche aplicado durante 24 hrs. Se tomaron muestras de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de rivastigmina, así como para determinar su efecto inhibitorio sobre la actividad plasmática de BuChE durante 384 h. Se tomaron muestras adicionales antes de la aplicación del primer parche de cada tratamiento (predosis).

Después de la aplicación del parche transdérmico de Durivast de 9,5 mg/24 hrs y del parche transdérmico de referencia una vez al día, los valores de inhibición de BuChE mostraron un inicio y un aumento comparativamente rápidos, con valores de inhibición cercanos al máximo alcanzado en 8 h a 12 h. Se observó una inhibición de hasta el 50% de la actividad plasmática de BuChE. El efecto inhibitorio máximo sobre la actividad plasmática de BuChE fue comparable para ambas formulaciones.

La curva media de inhibición de BuChE de Durivast con un parche transdérmico de 9,5 mg/24 hrs estuvo en línea con las curvas de concentración plasmática frente a tiempo de rivastigmina. Las fluctuaciones presentes en la curva de concentraciones plasmáticas frente a tiempo también se pudieron observar en la curva de grado de inhibición frente a tiempo, 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 del parche transdérmico de Durivast es lenta. Después de la primera dosis, se observan concentraciones plasmáticas detectables después de 2 horas. La $C_{\text{máx}}$ se alcanza después de 18-32 horas y la gran mayoría de los sujetos muestran concentraciones plasmáticas máximas después de 24-28 horas. Después del pico, las concentraciones plasmáticas disminuyen muy lentamente durante el resto del período de aplicación (hasta 4 días). Con la administración múltiple (como en estado estacionario), después que el parche transdérmico anterior se reemplaza por uno nuevo, las concentraciones plasmáticas comienzan a aumentar nuevamente para alcanzar un nuevo pico entre 16 y 28 horas. En el estado estacionario, los niveles mínimos son aproximadamente el 40% de los niveles máximos después de un intervalo de dosificación de 4 días, en contraste con la administración oral, con la que las concentraciones caen a prácticamente cero entre dosis.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

La dosis de rivastigmina liberada por el parche transdérmico durante **24 hrs** (mg/**24 hrs**) no puede equipararse directamente a la cantidad (mg) de rivastigmina contenida en una cápsula con respecto a la concentración plasmática producida durante **24 hrs**.

Se observó una relación entre la exposición al principio activo en estado estacionario (rivastigmina y metabolito NAP226-90) y el peso corporal en pacientes con demencia de Alzheimer. En comparación con un paciente con un peso corporal de 65 kg, las concentraciones de rivastigmina en estado estacionario en un paciente con un peso corporal de 35 kg se duplicarían aproximadamente, mientras que para un paciente con un peso corporal de 100 kg las concentraciones se reducirían aproximadamente a la mitad. El efecto del peso corporal sobre la exposición al principio activo sugiere una atención especial a los pacientes con muy bajo peso corporal durante la titulación ascendente (véase la sección 4.4).

La exposición (ABC_{∞}) a la rivastigmina fue mayor cuando el parche transdérmico se aplicó en la parte superior de la espalda, el pecho o la parte superior del brazo y aproximadamente un 20-30% menor cuando se aplicó en el abdomen o el muslo.

No hubo acumulación relevante de rivastigmina o del metabolito NAP226-90 en plasma en pacientes con enfermedad de Alzheimer, excepto que los niveles plasmáticos fueron más altos en el segundo día de terapia con parche transdérmico que en el primero.

Distribución

La rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 40%). Cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución en el rango de 1,8-2,7 L/kg.

Biotransformación

La vida media aparente de eliminación terminal promedio ($t_{1/2}$) después de la retirada del parche de varios días se calculó como 8,06 h para el parche de 9,5 mg/**24 hrs** dos veces por semana. Se ha demostrado que el metabolismo es rápido y extenso. La tasa de absorción de eliminación fue limitada (cinética *flip-flop*), lo que explica la mayor $t_{1/2}$ después del parche transdérmico frente a la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 h). El metabolismo se realiza principalmente a través de la hidrólisis mediada por colinesterasa al metabolito NAP226-90. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

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

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

La relación entre el ABC_{∞} del metabolito/parental fue de alrededor de 0,7 después de la administración del parche transdérmico del parche transdérmico de referencia una vez al día frente a 3,5 después de la administración oral, lo que indica que se produjo mucho menos metabolismo después del tratamiento dérmico en comparación con el tratamiento oral. Se forma menos NAP226-90 después de la aplicación del parche transdérmico, presumiblemente debido a la ausencia de metabolismo presistémico (primer paso hepático), en contraste con la administración oral.

Eliminación

La rivastigmina inalterada se encuentra en pequeñas cantidades en la orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación después de la administración del parche transdérmico. Tras la administración oral de ^{14}C -rivastigmina, la eliminación renal fue rápida y esencialmente completa (>90%) en **24 hrs**. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces.

Un análisis farmacocinético poblacional 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) después de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

Poblaciones especiales

Ancianos

La edad no tuvo ningún impacto en la exposición a rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio con parches transdérmicos de rivastigmina en sujetos con insuficiencia hepática. Después de la administración oral, la $C_{\max}$ de rivastigmina fue aproximadamente un 60% más alta y el ABC de rivastigmina fue más del doble en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada que en sujetos sanos. Después de una dosis oral única de 3 mg o 6 mg, el aclaramiento oral medio de rivastigmina fue aproximadamente un 46-63% menor en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (n = 10, puntuación de Child-Pugh 5-12, probada por biopsia) que en sujetos sanos (n = 10).

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio con parches transdérmicos de rivastigmina en sujetos con insuficiencia renal. Sobre la base del análisis poblacional, el aclaramiento de creatinina no mostró ningún efecto claro sobre las concentraciones en estado estacionario de rivastigmina o su metabolito. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Estudio de bioequivalencia con parche transdérmico de Durivast de 9,5 mg/24 hrs

Se investigó la farmacocinética del parche transdérmico de Durivast de 9,5 mg/**24 hrs** en un estudio abierto, aleatorizado, de 2 períodos, 2 secuencias, dosis múltiples, cruzado, de biodisponibilidad relativa, para evaluar la bioequivalencia con el parche transdérmico de referencia una vez al día en estado estacionario en voluntarios sanos. Se incluyeron 57 sujetos en la evaluación farmacocinética.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)

Cada sujeto recibió un parche transdérmico Durivast de 9,5 mg/24 hrs, aplicado alternativamente durante 4 días y 3 días, o un parche transdérmico de referencia una vez al día de 9,5 mg/24 hrs, cada parche aplicado durante 24 hrs.

Una vez alcanzado el estado estacionario, la evaluación de la bioequivalencia se realizó comparando ABC, $C_{\max}$, $C_{\min}$ y C_{τ} en condiciones de estado estacionario durante un período de una semana, para el parche transdérmico Durivast de 9,5 mg/24 hrs con 2 parches (aplicado a los 3 días y 4 días) y para la referencia con 7 parches:

Tabla 6

		Prueba	Referencia
ABC_{7d,ee}	[h*ng/mL]	1000 (34,14 %)	884 (35,68 %)
Área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo			
C_{máx,7d,ee}	[ng/mL]	9,49 (31,17 %)	9,03 (41,01 %)
Concentración plasmática máxima			
C_{mín,7d,ee}	[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 valle al final del intervalo de dosificación de 4 días			

Los rangos de valores de $C_{\max}$ observados (mínimo a máximo) dentro de este período de observación fueron de 4,70 ng/mL a 18,4 ng/mL para el parche transdérmico de Ryvusti®, 9,5 mg/24 hrs y de 3,78 ng/mL a 22,9 ng/mL para el de referencia. Los rangos de valores de $C_{\min}$ observados (mínimo-máximo) fueron de 0,602 a 6,02 ng/mL para el parche transdérmico de Ryvusti®, 9,5 mg/24 hrs y de 0,429 a 5,46 ng/mL para el de referencia.

Se demostró la bioequivalencia con el parche transdérmico de referencia una vez al día con respecto a todos los parámetros farmacocinéticos diana en el período de una semana en condiciones de estado estacionario. El grado de exposición (ABC) y las concentraciones máximas ($C_{\max}$) y mínima absoluta ($C_{\min}$) fueron similares para el parche transdérmico de Durivast de 9,5 mg/24 hrs y el producto de referencia. Los niveles valle al final del intervalo de dosificación de 4 días en estado estacionario (C_{τ}) fueron aproximadamente el 40 % del pico y, por lo tanto, comparables a los observados en el parche transdérmico de referencia una vez al día en este estudio.

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad por dosis repetidas orales y tópicas en ratones, ratas, conejos, perros y minicerdos sólo revelaron efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en órganos diana. La dosificación oral y tópica en estudios con animales fue limitada debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

La rivastigmina no fue mutagénica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, excepto en una prueba de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos a una dosis superior a 104 veces la exposición clínica prevista. La prueba de micronúcleos *in vivo* fue negativa. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró un potencial genotóxico.

No se encontraron evidencias de carcinogenicidad en estudios orales y tópicos en ratones y en un estudio oral en ratas a la dosis máxima tolerada. La exposición a la rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la exposición humana con las dosis más altas de cápsulas de rivastigmina y parches transdérmicos.

En los animales, la rivastigmina atraviesa la placenta y se excreta en la leche. Los estudios orales en ratas y conejas preñadas no dieron ninguna indicación de potencial teratogénico por parte de la rivastigmina. En estudios orales con ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos de la rivastigmina sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de la generación parental ni de la descendencia de los padres. No se han realizado estudios dérmicos específicos en animales preñados.

Los parches transdérmicos de rivastigmina no fueron fototóxicos y se consideraron no sensibilizantes. En algunos otros estudios de toxicidad dérmica, se observó un leve efecto irritante en la piel de animales de laboratorio, incluidos los controles. Esto puede indicar la posibilidad de que los parches transdérmicos de rivastigmina induzcan eritema leve en los pacientes.

En un estudio con conejos se identificó un potencial de irritación leve de los ojos y las mucosas de la rivastigmina. Por lo tanto, el paciente/cuidador debe evitar el contacto con los ojos después de manipular el parche (véase la sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Capa posterior (soporte):

Lámina de polietileno tereftalato (PET)

Matriz activa:

- tocoferol

- **Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo (1:1)**

- **Copolímero de butil acrilato y metacrilato de butilo**

Hoja separadora de matrices

Lámina de polietileno

Matriz adhesiva:

- poliisobutileno de peso molecular medio

- poliisobutileno de alto peso molecular

Ref.: RF2372613 / 24

Reg. ISP. N° F-29378 / 25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DURIVAST PARCHES SISTEMA TERAPÉUTICO
TRANSDÉRMICO 4,6 mg / 24 HRS
(RIVASTIGMINA)**

- polibuteno **de alto peso molecular**
- Hoja de protección descartable (película protectora):
- Lámina de poliéster siliconizado
- tinta de impresión **térmica color** azul

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Los parches transdérmicos se envasan en bolsitas a prueba de niños hechas de un material multilaminado de:

- papel / tereftalato de polietileno / aluminio / poliacrilonitrilo o
- papel / tereftalato de polietileno / polietileno / aluminio / poliamida.

Una bolsita contiene un parche transdérmico.

Las cubiertas adhesivas se envasan en bolsitas hechas de un material multilaminado de papel / polietileno / aluminio / surlyn. Una bolsita contiene una cubierta adhesiva.

Disponible en envases que contienen **X** parches transdérmicos y **X** cubiertas adhesivas.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.5 Precauciones especiales para la eliminación

Los parches transdérmicos usados deben doblarse por la mitad, con el lado adhesivo hacia adentro, colocarse en la bolsita original y desecharse de manera segura. Todos los parches transdérmicos usados o no utilizados deben desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Producto Durivast Parches sistema terapéutico transdérmico de 4,6 mg/**24 hrs** y Durivast Parches sistema terapéutico transdérmico de 9,5 mg/**24 hrs** Versión 01: Basado en PLGB 50827/0023, noviembre 2024, versión 8.0.

RYV_RIV_4.6MG_9.5MG_PI_CH_SMPD Enero/2025_Ene2025_02