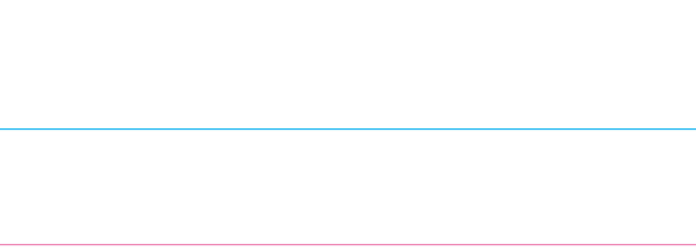


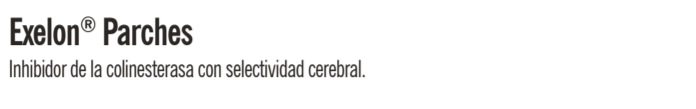
Knigt
Comp. Descripción // Producto: PI EXELON PARCHES_EC
Country // País: Ecuador
V-05

Componente // Material: PI
Dimension // Dimensiones: 590 x 297 mm
Comp. Number // Código de material: 371253175-00
Printing Colours // Colores de Impresión: Black
Technical Colours:
● Contorno
— Indicaciones
— Dimensiones
Manufacturer Comp. Number // Código Material del fabricante: 6517409
Termination // Grammage / Others: See Technical specification
Terminaciones / Gramaje / Otros: Ver especificación técnica



Exelon® Parches

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral.



DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Parche transdérmico.

Cada parche es delgado, de tipo matricial, y está formado por tres capas.

El exterior de la lámina de recubrimiento es beige y lleva los siguientes rótulos según la dosis del parche:

- En el caso de Exelon® Parche 5, «AMCX»
- En el caso de Exelon® Parche 10, «BHDJ»
- En el caso de Exelon® Parche 15, «CNFU»
- En el caso de Exelon® Parche 20, «DSEN»

Sustancia activa

Cada parche de 5 cm² contiene 9 mg de rivastigmina base, con una tasa de liberación *in vivo* de 4,6 mg/24 horas.

Cada parche de 10 cm² contiene 18 mg de rivastigmina base, con una tasa de liberación *in vivo* de 9,5 mg/24 horas.

Cada parche de 15 cm² contiene 27 mg de rivastigmina base, con una tasa de liberación *in vivo* de 13,3 mg/24 horas.

Cada parche de 20 cm² contiene 36 mg de rivastigmina base, con una tasa de liberación *in vivo* de 17,4 mg/24 horas.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Vitamina E, copolímero acrílico de poli (butilmetacrilato / metilmetacrilato), aceite de silicona.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Parches	Dosis de rivastigmina base	Tasa de liberación de rivastigmina base en 24 horas <i>in vivo</i>
Exelon Parche 5	9 mg	4,6 mg
Exelon Parche 10	18 mg	9,5 mg
Exelon Parche 15	27 mg	13,3 mg
Exelon Parche 20	36 mg	17,4 mg

Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer

Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz: El tratamiento se inicia con «Exelon Parche 5» una vez al día.

Al cabo de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento y si la dosis se tolera bien, se puede aumentar la dosis pasando a administrar «Exelon Parche 10», que contiene la dosis eficaz recomendada y puede seguirse administrando mientras proporcione un beneficio terapéutico al paciente.

La reacción individual a la rivastigmina puede variar, y algunos pacientes probablemente obtengan un mayor beneficio con dosis mayores. La administración subsiguiente de «Exelon Parche 15» y luego de «Exelon Parche 20» siempre dependerá de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se planteará únicamente tras un período terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

Demencia grave de tipo Alzheimer

Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz: El tratamiento se inicia con «Exelon Parche 5» una vez al día. Posteriormente la dosis debe aumentarse pasando a administrar «Exelon Parche 10» y, luego, «Exelon Parche 15», que es la dosis eficaz demostrada. Dichos aumentos de la dosis siempre dependerán de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se plantearán únicamente tras un período terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

Interrupción del tratamiento:

- Si se observan reacciones adversas gastrointestinales o un agravamiento de los síntomas extrapiramidales existentes (p. ej., temblores) se debe suspender momentáneamente el tratamiento hasta que dichos efectos hayan desaparecido. El tratamiento con los parches se puede reanudar a la misma dosis si no se ha interrumpido más de tres días. En caso contrario, se debe reinstaurar el tratamiento con «Exelon Parche 5».
- Si las reacciones adversas persisten al reinstaurar el tratamiento, se debe reducir temporalmente la dosis a la dosis anterior que se toleraba bien.

Reemplazo de las cápsulas o de la solución oral:

Las cápsulas o la solución oral de Exelon pueden sustituirse por los parches de Exelon como se indica a continuación:

- Los pacientes que estén recibiendo una dosis de menos de 6 mg al día de rivastigmina oral pueden pasar a usar «Exelon Parche 5».
- Los pacientes que estén recibiendo una dosis de entre 6 mg y 12 mg al día de rivastigmina oral pueden pasar a usar directamente «Exelon Parche 10».

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

Poblaciones especiales

Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg

Es preciso tener cautela a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes ya que pueden experimentar más reacciones adversas. Hay que ajustar la dosis y hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes prestando atención a las reacciones adversas (por ejemplo, náuseas o vómitos excesivos) y plantearse la reducción de la dosis si se producen dichas reacciones adversas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y

PRECAUCIONES.

Disfunción hepática

En caso de disfunción hepática leve o moderada, la exposición al fármaco aumenta, como se ha visto con la formulación oral, de modo que es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, FARMACOLOGÍA CLÍNICA – FARMACOCINETICA).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – FARMACOCINETICA).

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (menores de 18 años). No se recomienda el uso de rivastigmina en esta población.

Modo de administración

Los parches transdérmicos de Exelon se deben aplicar una vez al día sobre una zona de piel sana, limpia, seca y limpia, en la parte superior o inferior de la espalda, en el brazo o en el pecho, en un lugar no sujeto a roce por ropa ajustada.

Después de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo.

Instrucciones de administración importantes (es necesario instruir a los pacientes y cuidadores)

- Se debe quitar el parche del día anterior antes de aplicar uno nuevo.
- Después de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo. El paciente nunca debe llevar puestos más de un parche al mismo tiempo (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y SOBREDOSIS).
- El parche no debe aplicarse sobre la piel enrojecida, irritada o herida. Se recomienda cambiar a diario el lugar de aplicación para evitar problemas de irritación, aunque pueden aplicarse parches consecutivos sobre la misma zona anatómica general (por ejemplo, otro lugar en la parte superior de la espalda).
- Se debe presionar firmemente el parche con la palma de la mano, durante 30 segundos como mínimo, hasta que los bordes se hayan adherido perfectamente.
- Si el parche se despega, hay que aplicar uno nuevo y dejarlo puesto hasta la hora habitual en la que se habría sustituido el parche despegado.
- El parche se puede utilizar en cualquier situación de la vida diaria, incluso durante el baño y con tiempo caloroso.
- No exponga el parche a ninguna fuente de calor externa (luz solar intensa, saunas, solarios) durante largos períodos.
- No se debe cortar el parche en trozos.
- Lávase las manos con agua y jabón después de quitar el parche. En caso de contacto con los ojos, o si después de manipular el parche los ojos se enrojecen, enjuéguelos inmediatamente con agua abundante y acuda al médico si los síntomas persisten.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Exelon está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a los excipientes de la formulación (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN – EXCIPIENTES).
- Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación de un parche transdérmico de rivastigmina indicativas de una dermatitis alérgica de contacto (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Reacciones en el lugar de aplicación y reacciones cutáneas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sobredosis por uso indebido y errores de administración del medicamento

El uso indebido y los errores de administración del medicamento con parches transdérmicos de Exelon han dado lugar a reacciones adversas graves, que casi nunca fueron mortales, aunque en algunos casos requirieron hospitalización (véase el apartado SOBREDOSIS). La mayoría de los casos de uso indebido y de errores de administración del medicamento se han producido por no retirar el parche anterior al poner uno nuevo y por usar varios parches al mismo tiempo. Es necesario explicar a los pacientes y sus cuidadores las instrucciones de administración importantes de los parches transdérmicos de Exelon (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Trastornos gastrointestinales

La incidencia y la intensidad de las reacciones adversas normalmente aumentan cuanto mayor es la dosis, especialmente en el momento de incrementar la dosis. Si el tratamiento se interrumpe más de tres días, deberá reanudarse con «Exelon Parche 5».

Cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis pueden aparecer trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Dichos trastornos pueden responder a la reducción de la dosis. En otros casos se ha interrumpido el uso de Exelon en parches. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación a causa de vómitos o diarrea prolongados pueden recuperarse con la administración de líquidos por vía intravenosa y con la reducción o interrupción de la dosis si tales manifestaciones se detectan y tratan con prontitud. La deshidratación puede tener desenlaces graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. Se debe controlar el peso de los pacientes durante el tratamiento con parches de Exelon.

Otras reacciones adversas debidas al aumento de la actividad colinérgica

Como en el caso de otras sustancias colinérgicas, se ha de tener cuidado a la hora de prescribir los parches de Exelon a:

- Pacientes afectados de un síndrome de disfunción sinusal o de trastornos de la conducción cardíaca (bloqueo sinoauricular o auriculoventricular) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).
- Pacientes que padecen úlceras duodenales o gástricas activas o que son susceptibles de padecerlas, debido a un posible aumento de las secreciones de ácido gástrico.
- Pacientes susceptibles de padecer convulsiones u obstrucción urinaria, debido a que los parasimpaticomiméticos pueden inducir o agravar dichos trastornos.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Al igual que otros parasimpaticomiméticos, la rivastigmina puede inducir o exacerbar los síntomas extrapiramidales. En los pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que recibieron tratamiento con Exelon en cápsulas se ha observado un recrudecimiento de los síntomas parkinsonianos, especialmente de los temblores. Tales eventos adversos también pueden sobrevenir con los parches de

Exelon, sobre todo con «Exelon Parche 15» y «Exelon Parche 20», que dan lugar a una mayor exposición (área bajo la curva, AUC) que las cápsulas de 6 mg de Exelon administradas dos veces al día.

Reacciones en el lugar de aplicación y reacciones cutáneas

Es posible que ocurran reacciones cutáneas en el lugar de aplicación del parche de Exelon, que suelen ser de intensidad leve o moderada (véase REACCIONES ADVERSAS, Reacciones en el lugar de aplicación).

Estas reacciones no son necesariamente una indicación de sensibilización, pero el uso del parche de rivastigmina puede dar lugar a una dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar la existencia de una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de la aplicación del parche trascienden el tamaño de éste, si existen signos de una reacción local más intensa (por ejemplo, eritema, edema, pápulas o vesículas en aumento) y si los síntomas no se alivian significativamente en un plazo de 48 horas después de retirar el parche. En esos casos, es necesario suspender el tratamiento (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

En pacientes que presentan reacciones en el lugar de aplicación de un parche de Exelon indicativas de una dermatitis alérgica de contacto y que todavía necesitan tratamiento con rivastigmina, el tratamiento sólo debe sustituirse por la rivastigmina oral después de practicar una prueba de alergia con resultados negativos, y siempre bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a la rivastigmina por exposición a un parche de esta sustancia no puedan recibir rivastigmina en ninguna otra forma farmacéutica.

Desde la comercialización del producto se han recibido comunicaciones aisladas de pacientes que padecieron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, con independencia de la vía de administración (oral o transdérmica). En esos casos, es necesario suspender el tratamiento (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Se deben dar las correspondientes instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores.

Poblaciones especiales

- Los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento a causa de éstas. Es preciso ajustar la dosis y hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes prestando atención a las reacciones adversas (por ejemplo, náuseas o vómitos excesivos) y plantearse una reducción de la dosis si se producen dichas reacciones adversas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- Disfunción hepática: Los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad en cada paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – FARMACOCINETICA).

Conducción y uso de máquinas

La demencia en la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson puede provocar una alteración gradual de la capacidad de conducir vehículos o comprometer la facultad de manejar máquinas. La rivastigmina puede inducir mareo y somnolencia, en especial cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Por lo tanto, el médico terapeuta debe evaluar periódicamente si los pacientes con demencia tratados con rivastigmina están en condiciones de conducir vehículos o de manejar máquinas complejas.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia general de acontecimientos adversos en pacientes tratados con «Exelon Parche 10» fue menor que la tasa en pacientes tratados con Exelon en cápsulas. Las náuseas y los vómitos fueron los eventos adversos más frecuentes en pacientes tratados con fármaco activo y tuvieron lugar en porcentajes similares en el grupo tratado con «Exelon Parche 20» y en el grupo tratado con cápsulas. Sin embargo, los porcentajes de estos dos acontecimientos fueron sustancialmente inferiores en el grupo tratado con «Exelon Parche 10».

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones gastrointestinales, entre ellas las náuseas y los vómitos, en especial durante el ajuste posológico.

Las reacciones adversas (Tablas 1 y 2) se han ordenado por orden de frecuencia, empezando por las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); infrecuentes (≥ 1/1000, < 1/100); raras (≥ 1/10 000, < 1/10 000); muy raras (< 1/10 000, < 1/10 000), incluidas las notificaciones aisladas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Frecuentes:	Anorexia, falta de apetito				
Infrecuentes:	Deshidratación				
Trastornos psiquiátricos					
Frecuentes:	Ansiedad, depresión, insomnio				
Infrecuentes:	Agitación, delirio, alucinaciones, agresividad				
Trastornos del sistema nervoso					
Frecuentes:	Mareo, cefalea				
Infrecuentes:	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia*; hiperactividad psicomotora				
Trastornos cardíacos					
Infrecuentes:	Arritmia cardíaca (p. ej., bradicardia, extrasístole supraventricular)				
Trastornos gastrointestinales					
Muy frecuentes:	Náuseas				
Frecuentes:	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal				
Infrecuentes:	Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal (p. ej.: duodenitis hemorrágica)				
Trastornos renales y urinarios					
Frecuentes:	Incontinencia urinaria				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Infrecuentes:	Hiperhidrosis				
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración					
Frecuentes:	Reacciones en el lugar de aplicación, eritema** en el lugar de aplicación, edema** en el lugar de aplicación, fatiga, astenia				
Infrecuentes:	Dermatitis de contacto**, malestar general				
Raras:	Caidas				
Pruebas complementarias					
Frecuentes:	Pérdida de peso				

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías urinarias

*En un estudio comparativo de 24 semanas en pacientes chinos, la somnolencia fue registrada como reacción «frecuente».

**En un estudio comparativo de 24 semanas en pacientes japoneses, las reacciones en el lugar de aplicación tales como eritema, edema, prurito y dermatitis de contacto fueron registradas como reacciones «muy frecuentes».

Reacciones adversas	Parches de Exelon 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:	Tembor	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:	Caidas	34 (11,8)			
Muy frecuente:	Eritema en el lugar de aplicación	31 (10,8)			
Frecuente:	Irritación en el lugar de aplicación, prurito, exantema	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)			
Durante un estudio prospectivo de 76 semanas realizado sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon en parches transdérmicos se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: deshidratación, pérdida de peso, agresividad, alucinaciones visuales (frecuentes).					
En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson las siguientes reacciones adversas sólo se han observado en ensayos clínicos con Exelon en cápsulas: náuseas, vómitos (muy frecuentes); falta de apetito, desasosiego, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, bradicardia, diarrea, dispepsia, hipersecreción salivar, aumento de transpiración (frecuentes); distonía, fibrilación auricular, dolor auriculoventricular (infrecuentes).					
Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto					
Las siguientes reacciones adversas adicionales proceden de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento. Dado que estas reacciones adversas las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia:					
Raras: hipertensión arterial, hypersensibilidad en el lugar de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.					
Muy raras: taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, convulsiones. Se ha observado un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes diagnosticados de esta dolencia y tratados con parches de Exelon.					
De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores, pesadillas.					
Reacciones adversas adicionales notificadas con Exelon en cápsulas o en solución oral					
Muy raras: vómitos intensos asociados a ruptura del esfíngo					
Raras: angina de pecho, infarto de miocardio, úlceras duodenales					
Frecuentes: confusión					
Información procedente de los ensayos clínicos realizados en pacientes con demencia de Alzheimer que recibieron parches de Exelon					
Se han identificado las siguientes reacciones adversas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches de Exelon					
Tabla 3 Reacciones adversas (≥ 2% en todos los grupos tratados con parches de Exelon) procedentes del ensayo clínico de 24 semanas, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, realizado en pacientes con demencia de Alzheimer leve o moderada que recibieron parches de Exelon					
	Grupo tratado con «Exelon Parche 10»	Grupo tratado con «Exelon Parche 20»	Exelon en cápsulas de 12 mg/día	Placebo	Todos los grupos tratados con parches de Exelon
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total de pacientes estudiados	291	303	294	302	594
Total de pacientes con eventos adversos	147 (50,5)	200 (66,0)	186 (63,3)	139 (46,0)	347 (58,4)
Náuseas	21 (7,2)	64 (21,1)	68 (23,1)	15 (5,0)	85 (14,3)
Vómitos	18 (6,2)	57 (18,8)	50 (17,0)	10 (3,3)	75 (12,6)

Diarrea	18 (6,2)	31 (10,2)	16 (5,4)	10 (3,3)	49 (8,2)
Pérdida de peso	8 (2,7)	23 (7,6)	16 (5,4)	4 (1,3)	31 (5,2)
Mareos	7 (2,4)	21 (6,9)	22 (7,5)	7 (2,3)	28 (4,7)
Falta de apetito	2 (0,7)	15 (5,0)	12 (4,1)	3 (1,0)	17 (2,9)
Cefalea	10 (3,4)	13 (4,3)	18 (6,1)	5 (1,7)	23 (3,9)
Anorexia	7 (2,4)	12 (4,0)	14 (4,8)	3 (1,0)	19 (3,2)
Depresión	11 (3,8)	12 (4,0)	13 (4,4)	4 (1,3)	23 (3,9)
Insomnio					

del 60% con respecto al inicio tras la administración de 6 mg dos veces al día. El efecto de la rivastigmina sobre la actividad de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo se mantuvo constante al cabo de 12 meses de administración, que fue el mayor tiempo estudiado. Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de inhibición de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa por la rivastigmina en el líquido cefalorraquídeo y los cambios observados en una variable compuesta de actividad cognitiva en los pacientes con enfermedad de Alzheimer; sin embargo, únicamente la inhibición de la butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo se correlacionaba de manera significativa y sistemática con mejoras en las pruebas parciales de rapidez, atención y memoria.

Farmacocinética

Absorción

La rivastigmina de los parches de Exelon se absorbe lentamente. Se detecta en el plasma del paciente 0,5-1 hora después de administrar la primera dosis. Luego, las concentraciones plasmáticas aumentan paulatinamente y, habitualmente, llegan a valores próximos al máximo pasadas 8 horas, aunque a menudo no alcanzan el valor máximo (C_{max}) hasta pasadas 10-16 horas. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas descienden lentamente a lo largo del periodo de aplicación de 24 horas. Con la administración repetida (como sucede en el estado estacionario), justo después de reemplazar el parche anterior por uno nuevo, las concentraciones plasmáticas descienden de forma lenta durante unos 40 minutos en promedio, hasta que la velocidad de absorción del principio activo liberado por el nuevo parche supera a la de eliminación, momento en que dichas concentraciones aumentan nuevamente hasta alcanzar un nuevo máximo aproximadamente 8 horas después de la aplicación del nuevo parche. En el estado estacionario, las concentraciones mínimas son aproximadamente del 50% de la concentración máxima, a diferencia de la administración oral, donde las concentraciones descaen hasta ser prácticamente indetectables entre dos administraciones sucesivas (véanse las Figuras 1 y 2). Dicha observación temporal de la concentración plasmática se observa con todas las dosis farmacológicas (tamaños de parche) en la gama investigada, desde «Exelon Parche 5» hasta «Exelon Parche 20». La exposición a la rivastigmina (C_{max} y AUC), aumenta de forma más que proporcional a la dosis conforme se utilizan parches con mayores dosis, aunque este efecto es menos pronunciado que con la formulación oral. Al aplicar parches de dosis progresivamente mayores (de «Exelon Parche 5» a «Exelon Parche 20»), la AUC de la rivastigmina con los parches 10, 15 y 20 fue 2,6, 4,9 y 7,8 veces mayor, respectivamente, que con el parche de menor dosis, esto es, el 5. El índice de fluctuación (FI), que es una medida de la diferencia relativa entre las concentraciones máximas y las concentraciones mínimas ([(C_{max}-C_{min})/C_{promedio}]), variaba entre 0,57 y 0,77 con los parches, de modo que la fluctuación entre las concentraciones máxima y mínima es mucho menor que la que se observa con la formulación oral (FI entre 3,95 y 6,24). Según el modelo de compartimentos, en un paciente típico el parche 20 de Exelon da lugar a una exposición (AUC₀₋₂₄) equivalente a la de una dosis oral de unos 9-10 mg dos veces al día (es decir, 18-20 mg/día), mientras que el parche 10 proporciona una exposición equivalente a la de una dosis oral de alrededor de 6 mg dos veces al día (es decir, 12 mg/día).

Figura 1 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la aplicación dérmica de un parche para 24 horas

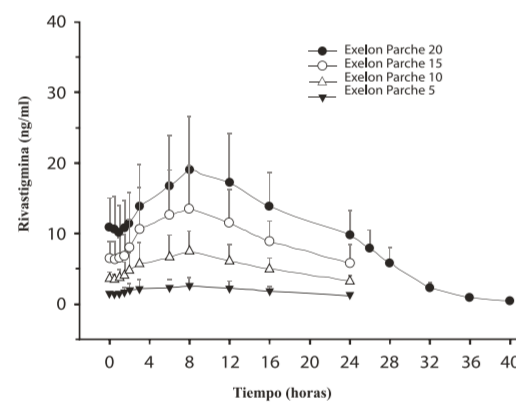
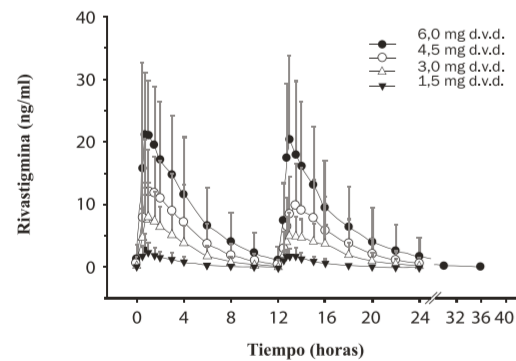


Figura 2 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la administración oral de cápsulas (dos veces al día)



En un estudio de administración de dosis únicas en que el parche se comparó directamente con la cápsula, la variabilidad interindividual de las magnitudes farmacocinéticas de rivastigmina (normalizada en dosis/kg de peso corporal) fue del 43% (C_{max}) y del 49% (AUC₀₋₂₄) con el parche, frente a 74% y 103%, respectivamente, con la cápsula oral. En un estudio de administración repetida en el estado estacionario en pacientes con demencia de Alzheimer se observó asimismo una menor variabilidad interindividual de las magnitudes farmacocinéticas de rivastigmina con el parche que con la cápsula oral. La variabilidad interindividual fue como máximo del 45% (C_{max}) y el 43% (AUC₀₋₂₄) con el parche, y del 71% y 73%, respectivamente, con la forma oral.

En los pacientes con demencia de Alzheimer, la exposición farmacológica (a la rivastigmina y al metabolito NAP226-90) en el estado estacionario se correlaciona con el peso corporal. Tomando como referencia un paciente de 65 kg de peso, las concentraciones de rivastigmina en el estado estacionario de un paciente de 35 kg serán aproximadamente del doble y las de un paciente de 100 kg aproximadamente iguales a la mitad. El efecto del peso corporal sobre la exposición farmacológica exige prestar una atención especial a la hora de aumentar la dosis en pacientes de peso reducido (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La rivastigmina se libera adecuadamente del parche transdérmico (aproximadamente el 50% de la carga de fármaco) en el plazo de 24 horas de aplicación dérmica.

La exposición (AUC₀₋₂₄) a la rivastigmina (y al metabolito NAP226-90) es máxima cuando se aplica el parche en la parte superior de la espalda, el pecho o el brazo. Llegado el caso de que no fuera posible aplicar el parche en alguno de esas tres zonas, también se puede aplicar sobre el abdomen o el muslo, aunque el médico debe tener presente que la exposición plasmática a la rivastigmina asociada con dichas zonas es un 20-30% menor.

No se apreció ninguna acumulación importante de rivastigmina ni del metabolito NAP226-90 en el plasma de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque en los pacientes tratados con parches las concentraciones plasmáticas del segundo día eran mayores que las del primero.

El perfil farmacocinético de los parches transdérmicos de rivastigmina fue comparable en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y en los afectados de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Distribución

La rivastigmina se fija poco a proteínas plasmáticas (en un 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución de entre 1,8 y 2,7 V/kg.

Metabolismo

La rivastigmina se metaboliza de forma rápida y extensa con una semivida de eliminación aparente en el plasma de aproximadamente 3,4 horas tras la retirada del parche. La eliminación está limitada por la velocidad de absorción (cinética *flip-flop*), lo cual explica la semivida que se logra con la aplicación del parche (t_{1/2} de 3,4 h), que es mayor que la obtenida con la administración oral o intravenosa (t_{1/2} de 1,4 a 1,7 h). El fármaco se transforma principalmente en el metabolito descarbonilado mediante una reacción de hidrólisis catalizada por la colinesterasa. Dicho metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa *in vitro* (< 10%). Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por las isoforamas siguientes del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C3, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Los estudios en animales indican que las principales isoforamas del citocromo P450 desempeñan un papel mínimo en el metabolismo de la rivastigmina. La depuración plasmática total de la rivastigmina fue de unos 130 litros/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y de 70 litros/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg, lo cual es coherente con una farmacocinética no lineal y sobreproporcional de la rivastigmina debido a la saturación de su eliminación. El cociente de AUC₀₋₂₄ entre el metabolito y el compuesto original es de 0,7 con el parche y de 3,5 con la administración oral, lo cual revela una metabolización mucho menor tras el tratamiento dérmico. Se forma una cantidad menor de NAP226-90 tras la aplicación de un parche, probablemente por la ausencia de metabolización presistémica (primer paso por el hígado).

Eliminación

Se detectan cantidades ínfimas de rivastigmina inalterada en la orina; la excreción renal de los metabolitos es la vía de eliminación principal. Tras la administración de ¹⁴C-rivastigmina, el fármaco se elimina por vía renal de forma rápida y casi por completo (> 90%) en un periodo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces.

Ancianos

La edad no afectó a la exposición a la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con parches de Exelon.

Sujetos con disfunción hepática

No se ha realizado ningún estudio con parches de Exelon en sujetos con disfunción hepática. Tras la administración oral, la C_{max} de rivastigmina fue un 60% mayor y la AUC más del doble en los sujetos con disfunción hepática leve o moderada que en los sujetos sanos. Tras la administración de una sola dosis oral de 3 mg o de varias dosis orales de 6 mg dos veces al día, la depuración media de la rivastigmina oral en pacientes con disfunción hepática (n=10, todos destras por biopsia) fue un 60-65% menor en los pacientes con disfunción hepática leve (n=7, puntuación de Child-Pugh de 5-6) o moderada (n=3, puntuación de Child-Pugh de 7-9) que en los sujetos sanos (n=10). Estas diferencias farmacocinéticas no afectaron a la incidencia ni la intensidad de los efectos adversos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Sujetos con disfunción renal

No se ha realizado ningún estudio con parches de Exelon en sujetos con disfunción renal. Un análisis poblacional demostró que la depuración de creatinina no ejerce ningún efecto evidente sobre la concentración de rivastigmina ni de su metabolito en el estado estacionario. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de los parches de Exelon (10, 15 y 20) en pacientes con demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer fue comprobada en un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo de 24 semanas de duración y en la fase de ampliación de este, sin enmascaramiento, así como en un estudio de 48 semanas con doble enmascaramiento y comparativo con un fármaco de referencia. La eficacia de «Exelon Parche 15» en pacientes con demencia grave de tipo Alzheimer fue comprobada en un estudio con doble enmascaramiento de 24 semanas de duración.

Demencia de Alzheimer leve o moderada

Estudios de 24 semanas comparativos

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo con placebo obtuvieron una puntuación de entre 10 y 20 en el Minixamen Cognoscitivo (MEC). La eficacia se determinó mediante el uso de instrumentos de evaluación, específicos de una esfera e independientes, que se aplicaron a intervalos regulares durante el periodo terapéutico de 24 semanas. Dichos instrumentos son la escala ADAS-Cog (que valora la función cognitiva en función del desempeño), la ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*), una valoración general del paciente por parte del médico, que tiene en cuenta la información del cuidador del paciente) y la escala ADCS-ADL (evaluación que el cuidador hace de las actividades de la vida cotidiana del paciente, tales como la higiene personal, el comer, el vestirse, la realización de las tareas del hogar, como hacer las compras, la capacidad de orientarse en entornos específicos y las actividades relacionadas con las finanzas). Los resultados de los tres instrumentos de evaluación en el periodo de 24 semanas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Resultados obtenidos con los tres instrumentos de evaluación en pacientes con demencia de Alzheimer leve o moderada durante 24 semanas

	Exelon parche 10	Exelon parche 20	Exelon cápsulas 12 mg/día	Placebo
Población IDT+UOD	N=251	N=264	N=256	N=282
ADAS-cog				

	(n=248)	(n=262)	(n=253)	(n=281)
Media inicial ± DE	27,0 ± 10,3	27,4 ± 9,7	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Variación media a la semana 24 ± DE	-0,6 ± 6,4	-1,6 ± 6,5	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor de p con respecto al placebo	0,005 ^{*1}	<0,001 ^{*1}	0,003 ^{*1}	
ADCS-CGIC				
Puntuación media ± DE	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=260) 4,0 ± 1,27	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Valor de p con respecto al placebo	0,010 ^{*2}	0,054 ²	0,009 ^{*2}	
ADCS-ADL				
Media inicial ± DE	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=263) 47,6 ± 15,7	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Variación media a la semana 24 ± DE	-0,1 ± 9,1	0,0 ± 11,6	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p con respecto al placebo	0,013 ^{*1}	0,017 ^{*1}	0,039 ^{*1}	

* p < 0,05 con respecto al placebo

IDT: intención de tratar; UOD: Última observación disponible.

¹ Basado en un ANCOVA, con el tratamiento y el país como factores y el valor inicial como covariable.

Las variaciones negativas de la ADAS-Cog indican una mejoría. Las variaciones positivas de la ADAS-ADL indican una mejoría.

² Basado en el examen CMIH (examen de Van Elteren) con bloques por país. Las puntuaciones de ADCS-CGIC < 4 indican una mejoría.

En la Tabla 6 se muestran los resultados del estudio de 24 semanas obtenidos en los pacientes que respondieron clínicamente al tratamiento. La mejoría clínicamente importante se definió *a priori* como un progreso de 4 puntos como mínimo en la escala ADAS-Cog y ningún deterioro en la ADCS-CGIC ni en la ADCS-ADL.

Tabla 6 Resultados obtenidos en pacientes con demencia de Alzheimer leve o moderada cuya respuesta fue clínicamente significativa en el estudio comparativo con placebo de 24 semanas

	Pacientes cuya respuesta fue clínicamente significativa (%)			
	Exelon Parche 10	Exelon Parche 20	Exelon en cápsulas 12mg/día	Placebo
Progreso de 4 puntos como mínimo en la ADAS-Cog y ningún deterioro en la ADCS-CGIC ni en la ADCS-ADL	17,4 ^{**}	20,2 ^{**}	19,0 ^{**}	10,5

^{**} p < 0,05, ^{**p} < 0,01 con respecto al placebo

En estudios comparativos realizados por separado en pacientes chinos y japoneses con demencia de Alzheimer entre leve y moderadamente grave se obtuvieron resultados similares con «Exelon Parche 10».

Estudio de 48 semanas, comparativo con tratamiento activo

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo con tratamiento activo tenían una puntuación de 10-24 en el Minixamen Cognoscitivo (MEC) al inicio. El estudio se diseñó para comparar la eficacia de «Exelon Parche 15» frente a «Exelon Parche 10» durante una fase terapéutica de 48 semanas con doble enmascaramiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentaban un declive funcional y cognitivo después de una fase terapéutica inicial de 24-48 semanas sin enmascaramiento con una dosis de mantenimiento de «Exelon Parche 10». Fue el investigador quien evaluó el declive funcional, mientras que el declive cognitivo se definió como una disminución de >2 puntos en la puntuación del MEC desde la visita anterior o bien una disminución de >3 puntos desde el inicio. La eficacia se determinó mediante el uso de instrumentos de evaluación, específicos de una esfera e independientes, que se aplicaron a intervalos regulares durante el periodo terapéutico de 48 semanas. Dichos instrumentos son la escala ADAS-Cog (que valora la función cognitiva en función del desempeño) y la ADCS-IADL (una subescala de la ADCS-ADL de las actividades de la vida cotidiana, que evalúa actividades instrumentales que, según se cree, implican actividades cognitivas más complejas y representan actividades funcionales clínicamente significativas de la vida cotidiana, entre ellas la administración de las finanzas, la preparación de la comida, el hacer las compras, la capacidad de orientarse en entornos específicos, la capacidad para quedarse solo sin recibir atención, etc.). Los resultados de los dos instrumentos de evaluación en el periodo de 48 semanas se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 Variación media desde el inicio, con doble enmascaramiento, en las puntuaciones de las escalas ADAS-Cog y ADCS-IADL a lo largo del tiempo en pacientes con demencia de Alzheimer leve o moderada

Población Visita	Exelon Parche 15	Exelon Parche 10	Exelon Parche 15 - Exelon Parche 10		Valor de p
	N = 265	N = 271	DMMC	IC del 95%	
ADAS-cog UOD					
Al inicio	(n=264) 34,4	(n=268) 34,9			
Semana 24	Valor 35,4	37,1			
Variación	1,0	2,2	-1,3	(-2,5, -0,2)	0,027*
Semana 48	Valor 38,5	39,7			
Variación	4,1	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL UOD					
Al inicio	(n=265) 27,5	(n=271) 25,8			
Semana 24	Valor 26,0	22,9			
Variación	-1,5	-2,8	1,7	(0,5, 2,9)	0,005*
Semana 48	Valor 23,1	19,6			
Variación	-4,4	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

ANCOVA = análisis de covarianza, IC = intervalo de confianza, DEN = doble enmascaramiento, DMMC = diferencia de medias mínimo-cuadráticas, UOD = última observación disponible. Puntuaciones de la escala ADAS-cog: una diferencia negativa en la DMMC indica una mejoría superior con el parche de 15 cm² de Exelon que con el parche de 10 cm² de Exelon. Puntuaciones de la escala ADCS-IADL: una diferencia positiva en la DMMC indica una mejoría superior con el parche de 15 cm² de Exelon que con el parche de 10 cm² de Exelon. n es el número de pacientes con una evaluación inicial y en la visita correspondiente. La DMMC, el IC del 95% y el valor de p se basan en un modelo de ANCOVA ajustado por país y valores iniciales.

* p < 0,05

Demencia de Alzheimer grave

Estudio de 24 semanas comparativo

Los pacientes que participaron en este estudio comparativo tenían una puntuación de ≥3 y ≤12 en el Minixamen Cognoscitivo (MEC) al inicio. El estudio se diseñó para comparar la eficacia de «Exelon Parche 15» frente a «Exelon Parche 5» durante una fase terapéutica de 24 semanas con doble enmascaramiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. La eficacia se determinó mediante el uso de instrumentos de evaluación, específicos de una esfera e independientes. Tales instrumentos son la SIB, la ADCS-ADL-SIV y la ADCS-CGIC.

La SIB (*Severe Impairment Battery*) es una escala de 40 ítems con puntuaciones posibles de entre 0 y 100 puntos en la que la mayor puntuación representa una mejor función cognitiva.

La ADCS-ADL-SIV (*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activity of Daily Living- Severe Impairment Version*) es una escala de 19 ítems utilizada por el cuidador para evaluar el desempeño de las actividades básicas y necesarias de la vida cotidiana del paciente, que se ha utilizado en varios estudios de demencia de Alzheimer moderada o grave. La puntuación total va de 0 a 54 puntos; cuanto mayor es la puntuación, mejor es la capacidad funcional.

La ADCS-CGIC es un instrumento de evaluación general del paciente por parte del médico, que tiene en cuenta la información del cuidador.

Los resultados de los tres instrumentos de evaluación en el periodo de 24 semanas se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 Resultados obtenidos con los tres instrumentos de evaluación en pacientes con demencia de Alzheimer grave durante 24 semanas

	Exelon parche 15	Exelon parche 5
Población IDT + UOD	N=338	N=335
SIB		
Media inicial ± DE	(n=336) 69,3 ± 21,54	(n=334) 68,3 ± 22,79
Variación media a la semana 24 ± DE	-1,7 ± 0,79	-6,6 ± 0,79
Diferencia de medias mínimo-cuadráticas (IC del 95%) [1]		4,9 (2,80; 6,95)
Valor de p [1]		<0,0001*
ADCS-ADL-SIV		
Media inicial ± DE	(n=333) 29,7 ± 11,29	(n=319) 29,1 ± 11,94
Variación media a la semana 24 ± DE	-2,4 ± 0,41	-3,6 ± 0,42
Diferencia de medias mínimo-cuadráticas (IC del 95%) [1]		1,2 (0,16; 2,32)
Valor de p [1]		0,0247*
ADCS-CGIC		
Sin cambios ni mejorías (%)	(n=313) 184 (58,8)	(n=315) 143 (45,4)
Diferencia (IC del 95%) [2]		13,4 (5,65; 21,13)
Valor de p [3]		0,0013*

* p < 0,05

PCAM: Población completa de análisis modificada.

UOD: Última observación disponible.

MC: Mínimos cuadrados.

ADCS-CGIC: se refiere al número (porcentaje) de pacientes sin cambios ni mejorías en la puntuación total.

(1) Obtenido a partir de un modelo ANCOVA con el tratamiento y el centro combinado como factores y la puntuación inicial (SIB o ADCS-ADL-SIV, respectivamente) como covariable.

(2) Intervalo de confianza (IC) del 95% por aproximación normal.

(3) Prueba de χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), ajustada por el centro combinado.

Estudios clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de Exelon en cápsulas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson fue demostrada en un estudio clínico multicéntrico, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 24 semanas de duración, así como en la fase de extensión del mismo, sin enmascaramiento, de 24 semanas de duración. Los pacientes que participaron en este estudio debían tener una puntuación de 10-24 en el Minixamen Cognoscitivo (MEC) en el momento de su selección. La eficacia del fármaco se determinó con ayuda de dos escalas independientes que se evaluaron a intervalos regulares durante el periodo terapéutico de 6 meses: la ADAS-Cog, que evalúa la función cognitiva, y el instrumento de evaluación general del paciente ADCS-CGIC.

La eficacia de los parches transdérmicos de Exelon en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se investigó en un estudio de seguridad sin enmascaramiento. Los pacientes que participaron en este estudio debían tener una puntuación de 10-26 en el Minixamen Cognoscitivo (MEC) en el momento de su selección. La eficacia se evaluó mediante el uso de dos escalas independientes a intervalos regulares. Dichas escalas son la MDRS (Escala de Mattis de categorización de la demencia, que evalúa la función cognitiva en función del desempeño) y la ADCS-ADL.

Los resultados de las dos escalas en el periodo de 24 semanas se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9 Resultados de las escalas MDRS y ADCS-ADL a la semana 24

	Exelon parche 10 (9,5 mg/24 h)
Población IDT + UOD	N=273
MDRS	
Media inicial ± DE	(n=273) 109,4 ± 19,6
Variación media a la semana 24 ± DE	4,4 ± 12,9 ¹
ADCS-ADL	
Media inicial ± DE	(n=270) 50,1 ± 17,0

Variación media a la semana 24 ± DE

-1,5 ± 10,9¹

¹ Las variaciones positivas en la MDRS y la ADCS-ADL indican una mejoría.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis única

Los valores estimados de dosis letal mediana (DL₅₀) en los ratones fueron de 5,6 mg de base/kg en los machos y de 13,8 mg de base/kg en las hembras. Los valores estimados de dosis letal mediana (DL₅₀) en las ratas fueron de 8,1 mg de base/kg en los machos y de 13,8 mg de base/kg en las hembras.

Toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios de toxicidad tras dosis repetidas por vía oral o tópica efectuados en ratones, ratas, conejos, perros y cerdos Minipig revelaron solamente efectos asociados con una actividad farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos afectados. En los estudios con animales, la administración oral y tópica fue limitada debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Mutagenia

La rivastigmina careció de efectos mutágenos en ensayos *in vitro* de mutación génica y de daño primario del ADN. En los ensayos de daño cromosómico *in vitro* se observó un ligero aumento del número de células portadoras de aberraciones cromosómicas cuando se utilizaron concentraciones muy altas. Sin embargo, como no se observaron indicios de actividad clastogénica en la prueba más importante de daño cromosómico *in vivo* (el ensayo de micronúcleos), es bastante probable que los resultados *in vitro* fuesen observaciones falsamente positivas. Además, el metabolito principal NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en una prueba *in vitro*, lo cual indica que el compuesto carece de poder genotóxico.

Carcinogenia

No se observaron indicios de efectos carcinógenos en estudios de administración oral y tópica en ratones ni en un estudio de administración oral en ratas en las dosis máximas toleradas. La exposición a la rivastigmina y a sus metabolitos fue aproximadamente igual a la exposición humana que se logra con las mayores dosis de los parches o cápsulas de rivastigmina.

Toxicidad para la función reproductora

Los estudios por vía oral con dosis de hasta 2,3 mg de base/kg/día en ratas y conejas preñadas no arrojaron indicios de que la rivastigmina sea teratógena. Tampoco hubo indicios de que la rivastigmina perjudicara la fecundidad, la función reproductora o el crecimiento intrauterino o posnatal y el desarrollo de las ratas tratadas con dosis de hasta 1,1 mg de rivastigmina base/kg/día (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMB