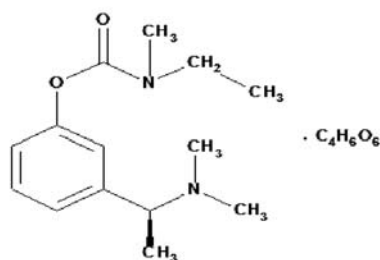


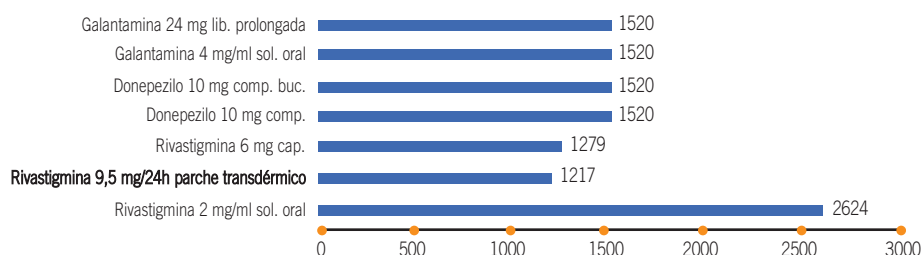
RIVASTIGMINA

Parches transdérmicos



Especialidades farmacéuticas	Exelon® Prometax®
Presentaciones	4,6 mg/24h 30 sobres parches transdérmicos 4,6 mg/24h 60 sobres parches transdérmicos 9,5 mg/24h 60 sobres parches transdérmicos
Grupo terapéutico N06DA	Fármacos contra la demencia: anticolinesterasa
Condiciones de dispensación	1. Con receta médica. Diagnóstico hospitalario 2. Visado de Inspección. Aportación normal

Coste de tratamiento/año (PVP €)



Fuente remedios diciembre 2009

Resumen

- Rivastigmina (R) en parches transdérmicos es una nueva presentación de un principio activo, que ya estaba comercializado en cápsulas y solución oral, indicado en el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer. La dosis de inicio es de 4.5 mg/24h y la dosis de mantenimiento recomendada es de 9.5 mg/24h.
- La eficacia y seguridad de los parches se ha evaluado en un único estudio (IDEAL) frente a placebo y cápsulas de R. En este estudio tres de las hipótesis propuestas estaban orientadas a evaluar los parches de 17.4 mg/día, dosis que finalmente no ha sido aprobada por la EMEA debido a sus efectos adversos. La cuarta hipótesis que planteaba la superioridad de los parches de R 9.5 mg/día frente a placebo ha sido probada. No se dispone de datos comparativos entre R parches y otros fármacos del mismo grupo terapéutico.
- La R en parches transdérmicos a dosis de 9.5 mg/día ha demostrado una eficacia similar a las cápsulas y superior a placebo en las variables principales utilizadas para medir el rendimiento cognitivo y la valoración global del paciente. La significación estadística en la variable principal (ADAS-Cog) podría ser cuestionable, ya que en los pacientes del grupo placebo se ha observado un mayor deterioro cognitivo al inicio del estudio.
- La formulación en parches produce menos náuseas y vómitos que las cápsulas. Sin embargo, el porcentaje de abandonos por efectos adversos ha sido similar en ambos grupos.
- El tratamiento con R parches tiene un coste similar a las cápsulas. Podría suponer una ventaja en pacientes con problemas de deglución.

R en parches transdérmicos es otro medicamento más dentro de un grupo terapéutico que muestra escasa eficiencia en el tratamiento sintomático de la demencia por Alzheimer.

Solo se dispone de un estudio que compare su eficacia, y aunque ésta ha resultado ser superior a placebo y similar a las cápsulas, el beneficio es muy modesto y la relevancia clínica cuestionable. El tratamiento debe ser evaluado periódicamente y mantenido solo mientras se observe respuesta clínica. Los parches podrían suponer ventaja en pacientes con problemas de deglución.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

R es un inhibidor de la colinesterasa (ICE) que facilita la neurotransmisión colinérgica al entretener la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. La R parches está indicada en el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. Algunas presentaciones de R, como las cápsulas o la solución oral, han sido autorizadas para tratar la demencia leve a moderadamente grave en enfermos con Parkinson idiopático¹. Ensayos clínicos con R parches transdérmicos en demencia asociada al Parkinson o en deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple están siendo realizados².

Los parches se deben aplicar una vez al día sobre la piel intacta, sana, limpia, seca y sin pelo de la zona alta o baja de la espalda, de la parte superior del brazo o pecho o en una zona donde no roce la ropa ajustada. El tratamiento se inicia con 4,6 mg/24 h y tras un mínimo de cuatro semanas y siempre que haya buena tolerancia se debería aumentar la dosis a 9,5 mg/24 h, que es la dosis de mantenimiento recomendada.

El cambio de la dosis oral a parches transdérmicos se realiza según el esquema:

Dosis oral estable	Dosis parche
3 mg/día	4,6 mg/día
6 mg/día	4,6 mg/día
9 mg/día	9,5 mg/día
12 mg/día	9,5 mg/día

EFICACIA

Los ICE, donepezilo, galantamina y R, utilizados para el tratamiento de la demencia degenerativa de Alzheimer leve o moderada han demostrado beneficios muy limitados sobre el deterioro cognitivo, la capacidad funcional y conductual. La mayoría de los estudios realizados son de corta duración y el beneficio a largo plazo de estos tres ICE no está establecido. Variables sobre el comportamiento global y la calidad de vida no han sido suficientemente evaluadas mostrando menor consistencia en los efectos³. Los estudios comparativos entre los tres ICE (donepezilo, galantamina y R) son escasos, de baja calidad, y no existen diferencias entre ellos en la eficacia^{3,4}. Ante esta falta de datos, el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda iniciar el tratamiento con el de menor precio de los tres y reevaluar el tratamiento cada 6 meses manteniéndolo solo si hay mejoría clínica⁵.

La eficacia de R parches ha sido evaluada en el estudio pivotal IDEAL^{6,7}, aleatorizado, doble-ciego, controlado, de 24 semanas de duración. Se reclutaron 1.195 pacientes con enfermedad de Alzheimer, Mini-

Mental State Examination (MMSE) entre 10 y 20, que fueron aleatorizados a cuatro grupos: parches de R 17.4 mg/24 h (equivalente a una dosis de aproximadamente 18 mg/día en cápsulas) y 9,5 mg/24h (equivalente a aproximadamente 9,5 mg/día en cápsulas), cápsulas 12 mg/día y placebo. Las dosis fueron tituladas durante 16 semanas y la fase de mantenimiento fue de 8 semanas, las dosis máximas se establecieron en base a la tolerancia.

Inicialmente, este ensayo clínico fue diseñado para probar cuatro hipótesis: tres de ellas dirigidas a evaluar la eficacia de los parches a dosis de 17.4 mg/día, las cuales carecen de interés al no haber sido aprobada esta dosis debido a los efectos adversos y una cuarta hipótesis que planteaba la superioridad de los parches de R 9,5 mg/día frente a placebo y que ha sido probada.

Las variables principales de eficacia fueron los cambios a las 24 semanas en la escala ADAS-Cog que valora el deterioro cognitivo de 0 a 70 puntos, y en la escala ADCS-CGIC que mide de 0 a 7 puntos los cambios relevantes en diferentes aspectos.

La mejoría media observada en la ADAS-Cog fue de -0,6, -0,6 y -1,6 puntos en los grupos de R parches 9,5 mg/24h, cápsulas 12 mg y parches de 17,4 mg/día. Aunque, en todos los grupos las diferencias frente a placebo fueron significativas, hay que señalar que una mejoría de 0,6 puntos respecto del valor basal en una escala que abarca del 0 al 70 no puede considerarse relevante⁸. Además, se ha observado que el valor basal del ADAS-Cog en el grupo placebo fue el más alto, 28,6 puntos (pacientes más deteriorados), mientras que en el grupo de los parches de 9,5 mg/24h fue de 27 (1,5 puntos menos). Si al inicio del estudio ambos grupos hubieran tenido valores similares en el ADAS-Cog las pequeñas diferencias observadas en esta variable podrían no haber sido estadísticamente significativas.

La diferencia de R frente a placebo en la escala ADCS-CGIC fue significativa para el grupo de las cápsulas y del parche de 9,5 mg/24h (0,3 puntos) pero no para el parche de 17,4 mg/24 h (0,2 puntos).

Adicionalmente, se realizó una fase de extensión abierta del estudio IDEAL, pero debido a la metodología empleada, la EMEA considera que no se pueden extraer conclusiones contundentes a partir de sus resultados⁹.

SEGURIDAD

Efectos Adversos

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo. Los estudios realizados han demostrado que los parches de R a dosis de 9,5 mg/día son bien tolerados.

Las principales reacciones adversas detectadas (náuseas, vómitos, diarrea, astenia, mareo, etc.) están relacionadas con el mecanismo de acción y son comunes a otros ICE. En comparación con otros ICE, se ha sugerido que R parece tener más efectos adversos que donepezilo³.

Las reacciones adversas globales de R parches a dosis de 9,5 mg/día fueron menos frecuentes que en el grupo de R cápsulas (51% vs 63%), no mostrando significación estadística con respecto a las observadas en el grupo placebo (46%). Las mayores diferencias se detectaron en náuseas y vómitos. A nivel cutáneo, la incidencia de reacciones adversas fue mayor en los pacientes tratados con parches de R que en los pacientes tratados con parches de placebo.

El número de pacientes que abandonaron el tratamiento por reacciones adversas fue mayor en el grupo de R parches de 9,5 mg/24 h, 10,7%, frente al grupo de las cápsulas 8,5%, y 6% en el grupo placebo. Las diferentes dosis de parches transdérmicos ensayados han revelado una asociación dosis-dependiente de las reacciones adversas.

Se ha observado que los efectos adversos leves, como náuseas y vómitos, ocurren con mayor frecuencia en la fase de titulación de dosis, no habiéndose encontrado correlación entre la tolerancia y la exposición al medicamento en la fase de mantenimiento¹⁰. También, se ha sugerido que un período de ajuste de dosis amplio, de hasta 12 semanas, podría mejorar la tolerancia y disminuir los efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, cefalea y anorexia¹¹.

Precauciones y contraindicaciones

La R puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24h. En pacientes con peso inferior a 50 kg y en pacientes con insuficiencia hepática existe un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas por lo que debe usarse con precaución. También se recomienda precaución en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción cardíaca, con úlcera gástrica o duodenal activa, con obstrucción urinaria y convulsiones, con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

En insuficiencia hepática grave su uso está contraindicado.

Interacciones

La R no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas, y además podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Bibliografía

- Ficha técnica Exelon®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Exelon/H-169-PI-es.pdf>
- ClinicalTrials.gov. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=rivastigmine+patch>
- Birks J. Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 2008;148:379-97.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111GuidanceAmendedAug09.pdf>
- Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease- rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22(5):456-67.
- Winblad B, Grossberg G, Frölich M, et al. IDEAL a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007;69:S14-22.
- Monllau A, Peña-Casanova J, Blesa R, et al. Valor diagnóstico y correlaciones funcionales de la escala ADAS-Cog en la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM. Neurología 2007;22(8):493-501.
- Rivastigmine patch: Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/exelon/exelon.htm>
- FDA. Rivastigmine transdermal system. Medical review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083s000_MedR_P1.pdf
- Birks J, Evans JG, Lakovidou V, et al. Rivastigmina para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD001191. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).