



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 8310

BUENOS AIRES, 13 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004592-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EXELON / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 0,5 mg – 1 mg – 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg – 6 mg; EXELON / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL 2 mg/ml; y EXELON PARCHE 5 – EXELON PARCHE 10 / RIVASTIGMINA, Forma Farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO (PARCHE TRANSDERMAL) 9 mg – 18 mg; aprobada por Certificado N° 46.670.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.



DISPOSICIÓN N° 8310

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 753 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EXELON / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 0,5 mg – 1 mg – 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg – 6 mg; SOLUCIÓN ORAL 2 mg/ml; y EXELON PARCHE 5 – EXELON PARCHE 10 / RIVASTIGMINA, Forma Farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO (PARCHE TRANSDERMAL) 9 mg – 18 mg, aprobada por Certificado N° 46.670 y Disposición N° 6392/97, propiedad de



DISPOSICIÓN N° 8310

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 431 a 484 (CÁPSULAS), 504 a 569 (PARCHE TRANSDERMAL) y 592 a 651 (SOLUCIÓN ORAL).

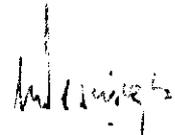
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6392/97 los prospectos autorizados por las fojas 431 a 448 (CÁPSULAS), 504 a 525 (PARCHE TRANSDERMAL) y 592 a 611 (SOLUCIÓN ORAL) de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.670 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-04592-11-5

DISPOSICIÓN N° 8310


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.







"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8310**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.670 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EXELON / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 0,5 mg – 1 mg – 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg – 6 mg; SOLUCIÓN ORAL 2 mg/ml; y EXELON PARCHE 5 – EXELON PARCHE 10 / RIVASTIGMINA, Forma Farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO (PARCHE TRANSDERMAL) 9 mg – 18 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6392/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010160-97-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3763/10.-	Prospectos de fs. 431 a 484 (CÁPSULAS), 504 a 569 (PARCHE TRANSDERMAL) y 592 a 651 (SOLUCIÓN ORAL), corresponde desglosar fs. 431 a 448 (CÁPSULAS),

Handwritten marks: a circle and a signature.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		504 a 525 (PARCHE TRANSDERMAL) y 592 a 611 (SOLUCIÓN ORAL).-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.670 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 13 DIC 2011, del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-004592-11-5

DISPOSICIÓN Nº **8310**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.






"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		504 a 525 (PARCHE TRANSDERMAL) y 592 a 611 (SOLUCIÓN ORAL).-
--	--	--

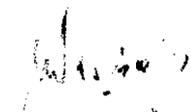
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.670 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....13 DIC 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-004592-11-5

DISPOSICIÓN Nº **8310**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIENTE
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO**

Novartis

EXELON®**RIVASTIGMINA**

Cápsulas

Venta bajo Receta

Industria Española

FORMULA

Cada cápsula de Exelon® 0,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....0,5 mg
 Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,0 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 155,9 mg, gelatina 61,1 mg, óxido de hierro rojo 0,015 mg, óxido de hierro amarillo 0,23 mg, dióxido de titanio 0,7 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojo c.s.

Cada cápsula de Exelon® 1 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....1 mg
 Excipientes: sílica coloidal anhidra, 0,8 mg hidroxipropilmetilcelulosa 2,0 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 154,1 mg, gelatina 61,1 mg, óxido de hierro rojo 0,12 mg, óxido de hierro amarillo 0,18 mg, dióxido de titanio 0,62 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojo.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 1,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....1,5 mg
 Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 154,3 mg, gelatina 61,27 mg, óxido de hierro rojo 0,11 mg, dióxido de titanio 0,62 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojo.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 3 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....3 mg
 Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 150,9 mg, gelatina 60,73 mg, óxido de hierro rojo 0,04 mg, óxido de hierro amarillo 0,4 mg, dióxido de titanio 0,83 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojo.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 4,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....4,5 mg
 Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 148,5 mg, gelatina 60,81 mg, óxido de hierro rojo 0,29 mg, óxido de hierro amarillo 0,28 mg, dióxido de titanio 0,62 mg, tinta de impresión a base de dióxido de titanio.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 6 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....6 mg
 Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 146,1 mg, gelatina 60,76 mg, óxido de hierro rojo 0,14 mg, óxido de hierro amarillo 0,35 mg, dióxido de titanio 0,75 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojoc.s.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Grossa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gré. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

ORIGINAL

8310



ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la colinesterasa cerebroselectivo. Código ATC N06D A03.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderadamente severa tipo Alzheimer.
Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderadamente severa asociada a la Enfermedad de Parkinson.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Los cambios patológicos en la demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer afectan a las vías neuronales colinérgicas que se proyectan desde el prosencéfalo basal a la corteza cerebral y el hipocampo. Se sabe que estas vías intervienen en la atención, el aprendizaje y la memoria, y en otros procesos cognitivos. Se cree que la rivastigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de tipo carbamato con acción selectiva en el cerebro, facilita la neurotransmisión colinérgica al retrasar la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Los datos de los estudios en animales indican que la rivastigmina aumenta selectivamente la disponibilidad de acetilcolina en la corteza y en el hipocampo. Por lo tanto, Exelon® puede tener un efecto beneficioso en los déficit cognitivos mediados por el sistema colinérgico asociados con la enfermedad de Alzheimer y con la Enfermedad de Parkinson. Además, algunos datos sugieren que la inhibición de la colinesterasa retrasa la formación de fragmentos amiloidógenos de la proteína precursora del amiloide β (APP), y por lo tanto de las placas amiloides, una de las principales características anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un complejo unido de manera covalente que inactiva temporalmente la enzima. En sujetos sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en un 40% en las 1,5 horas siguientes a la administración. La actividad de la enzima vuelve a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitorio máximo. En voluntarios sanos, la actividad de la butirilcolinesterasa (BuChE) en el LCR fue temporariamente inhibida por rivastigmina, no difiriendo, luego de 3,6 horas, respecto del valor basal. En pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), la inhibición de la acetilcolinesterasa en el LCR por la rivastigmina dependió de la dosis hasta alcanzar el nivel de 6 mg dos veces al día, la máxima dosis analizada. La inhibición de la actividad de la BuChE en el LCR de los pacientes con EA producida por la rivastigmina fue similar a la inhibición de la AChE, con un cambio respecto al basal de más de un 60% luego de 6 mg /2 veces por día. El efecto de la rivastigmina sobre la acción de la AChE y de la BuChE en el LCR, se mantuvo luego de la administración por 12 meses, tiempo máximo evaluado. Se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de inhibición de la AChE y de la BuChE logrado por rivastigmina en el LCR, y los cambios en base a las mediciones de la función cognitiva en pacientes con EA; sin embargo solamente la inhibición de la BuChE en el LCR se correlacionó en forma consistente y significativa con mejorías en las pruebas de velocidad, atención y memoria.

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de Exelon® en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se comprobó en estudios controlados con placebo. Los pacientes participantes obtuvieron una puntuación de 10 a 24 en el minexamen cognoscitivo (MMSE). Los resultados de dos estudios cruciales (pivotal) multicéntricos de 26 semanas, en los que se compararon dosis de 1-4 mg/día y de 6-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Cp. Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apostada



12 mg/día con un placebo, así como los de un análisis conjunto de los ensayos de fase III, han confirmado que Exelon® produce una mejoría significativa en las principales esferas de la función cognitiva, el funcionamiento general y las actividades de la vida diaria, así como en la gravedad de la enfermedad. Ambos intervalos de dosis, el inferior y el superior, resultaron beneficiosos para la función cognitiva, el funcionamiento general y la gravedad de la enfermedad; además, el intervalo superior de dosis produjo un beneficio en actividades de la vida diaria.

En dichos estudios se emplearon los siguientes criterios principales de valoración:

Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog): se trata de un sistema analítico, basado en el rendimiento, que evalúa las esferas cognitivas pertinentes de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, como la atención, el aprendizaje, la memoria y el lenguaje.

Impresión clínica del cambio basada en la entrevista del paciente y en la información del cuidador (CIBIC-Plus): se trata de una evaluación en la que el médico asigna una puntuación al cambio global del paciente en las esferas cognitiva, funcional y conductual, tomando en consideración la información del paciente y del cuidador, por separado.

Escala de deterioro progresivo (PDS): se trata de una evaluación, puntuada por el cuidador, de la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades diarias tales como ir al baño, lavarse, comer, efectuar tareas domésticas o hacer las compras.

Los resultados de los estudios indican que el fármaco comienza a ser eficaz a las 12 semanas y sigue siendo eficaz al cabo de seis meses de tratamiento. Los pacientes que recibieron 6 a 12 mg de rivastigmina experimentaron mejorías en la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y el funcionamiento general; los del grupo placebo, en cambio, sintieron un deterioro. Los efectos de Exelon® en dichas variables (por ejemplo, cinco puntos de diferencia con respecto al placebo en la ADAS-Cog a la vigesimosexta semana) indican un retraso de por lo menos seis meses en la tasa de deterioro.

Los análisis efectuados para identificar mejorías en las pruebas secundarias y los síntomas de la ADAS-Cog y de la CIBIC-Plus en los pacientes tratados con Exelon®, respectivamente, revelaron que todas las pruebas secundarias de la ADAS-Cog (praxis ideacional, orientación, instrucciones para realizar las pruebas, rememoración de palabras, capacidad de expresión y reconocimiento de palabras) y todos los elementos de la CIBIC-Plus, salvo la ansiedad, mejoraban de manera significativa con 6-12 mg de Exelon® a la vigesimosexta semana. Los elementos que mejoraron en por lo menos un 15% más de pacientes que completaron el tratamiento con Exelon® que en los del grupo placebo fueron la rememoración de palabras, el funcionamiento, la agitación, la emotividad exacerbada o el llanto, los delirios, las alucinaciones, las actividades sin propósito e inapropiadas y las amenazas o la violencia física.

Estudios clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de la rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ha quedado demostrada en un estudio multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo, así como en la fase extendida del mismo, sin ciego, de 24 semanas de duración. Los pacientes que participaron en dicho estudio obtuvieron puntuaciones de entre 10 y 24 en el minexamen cognoscitivo (MMSE). Se comprobó la eficacia del producto mediante la utilización de dos escalas independientes a intervalos regulares durante el período terapéutico de seis meses (como se indica en la tabla 1): la ADAS-cog, una variable de la función cognitiva, y el ADCS-CGIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión global del cambio por parte del investigador), una variable general.

Tabla 1

Demencia asociada con la enfermedad de Parkinson	ADAS-cog		ADCS-CGIC	
	Exelon®	Placebo	Exelon®	Placebo
Población IT + CRA	(n = 329)	(n=161)	(n = 329)	(n = 165)
Media al inicio ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor de p	<0,001 ¹		0,007 ²	
Población IT + UOC	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Media al inicio ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor de p	< 0,001 ¹		< 0,001 ²	

¹ ANCOVA (análisis de la covariancia), con el tratamiento y el país como factores y la escala ADAS-cog inicial como covariancia.

² Media de los datos mostrada por conveniencia, análisis por categorías realizado aplicando la prueba de van Elteren.

IT: Intención de tratar; CRA: casos recuperados de abandono (para la evaluación de la eficacia); UOC: última observación considerada; DE: desviación estándar; n/a: no se aplica.

Farmacocinética

Absorción: Rivastigmina es absorbida de modo rápido y completo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1 hora. Como consecuencia de la interacción de la droga con su enzima destinataria, el incremento de la biodisponibilidad es aproximadamente 1,5 veces mayor al esperado de acuerdo con el aumento de la dosis. La biodisponibilidad absoluta a continuación de una dosis de 3 mg es de alrededor del 36%. La administración de rivastigmina cápsulas con el alimento demora la absorción ($t_{m\acute{a}x}$) en 90 min y reduce la $C_{m\acute{a}x}$, incrementando la ABC en aproximadamente el 30%.

Distribución: Rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (en aproximadamente el 40%). Rivastigmina se distribuye equitativamente entre sangre y plasma con una relación de partición sangre / plasma de 0,9 a concentraciones de 1 a 400 ng / mL. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones máximas en 1 a 4 horas, y con una relación de las ABC del líquido cefalorraquídeo / plasma de 40%. Rivastigmina presenta un volumen de distribución aparente después de una dosis intravenosa de 1,8 a 2,7 L/Kg.

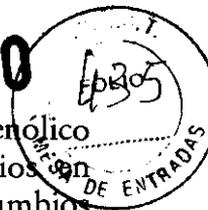
Metabolismo: Rivastigmina es metabolizada de manera rápida y extensa (la vida media en plasma es de aproximadamente 1 hora), principalmente por vía de la hidrólisis al metabolito decarbamilatado, mediada por la colinesterasa. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). De acuerdo con las evidencias de estudios *in vitro* y en animales, se hallan mínimamente involucradas en la metabolización de la rivastigmina las principales isoenzimas del citocromo P450. Coherente con estas observaciones es la ausencia en seres humanos de interacciones farmacológicas en relación con el citocromo P450.

Excreción: En orina no se encuentra rivastigmina inalterada; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Luego de la administración de ¹⁴C-rivastigmina, la eliminación renal fue rápida y esencialmente completa (>90%) en el término de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por las heces. No hay acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilatado en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

Poblaciones especiales

Ancianos

En un estudio para evaluar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de 1 y 2,5 mg de rivastigmina oral, las concentraciones plasmáticas de rivastigmina tendieron a ser mayores en los ancianos (n=24, edad 61-71 años) en comparación con sujetos jóvenes (n=24, con edades entre 19-40 años) después de la dosis de 1 mg. Esta diferencia fue más pronunciada con la dosis más alta (2,5 mg) en la que las concentraciones de rivastigmina en plasma fueron 30%



mayores en los ancianos que en sujetos jóvenes. Los niveles plasmáticos del metabolito fenólico decarbamilado no se vieron afectados considerablemente por la edad. Los estudios en pacientes de Alzheimer con edades entre los 50 y 92 años, sin embargo, no mostraron cambios en la biodisponibilidad de rivastigmina con la edad.

Insuficiencia renal

Los niveles plasmáticos de rivastigmina no difieren significativamente entre pacientes con insuficiencia renal grave (n=10, tasa de filtración glomerular (TFG) <10 mL/minuto) y los sujetos control (n=10, TFG≥60 mL/min) dada una dosis oral única de 3 mg. La depuración de rivastigmina fue de 4,8 L / min y 6.9 L / min en los pacientes y sujetos sanos, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal moderada (n=8, TFG=10-50 mL/min), las concentraciones plasmáticas máximas de rivastigmina se incrementaron en casi 2,5 veces y los niveles plasmáticos globales (ABC) del metabolito fenólico decarbamilado se incrementaron en aproximadamente un 50%. La depuración de rivastigmina fue de 1,7 L/min. La razón de esta discrepancia entre pacientes con insuficiencia renal severa y moderada es poco clara (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINITRACION", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática

Tras la administración oral, la $C_{m\acute{a}x}$ de rivastigmina fue aproximadamente 60% mayor y el ABC más de dos veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada en comparación con sujetos sanos. Después de una dosis única de 3 mg o múltiples de 6 mg dos veces al día, la depuración oral media de rivastigmina fue de aproximadamente 60-65% más bajos en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=7, puntuación de Child-Pugh 5-6) y moderada (n=3, puntuación de Child-Pugh 7-9) (n=10, demostrados por biopsia) que en sujetos sanos (n=10). Estos cambios farmacocinéticos no tuvieron efecto sobre la incidencia y gravedad de los efectos adversos (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINITRACION", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad aguda

Los valores estimados de dosis letal media (LD_{50}) 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 media (LD_{50}) 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 efectuados en ratas, ratones, perros, cerdos enanos y monos (con dosis máximas de 3,8 mg; 6,3 mg; 2,5 mg; 6,0 mg y 6,3 mg de base/Kg/día, respectivamente) proporcionaron indicios de una estimulación colinérgica de los sistemas nervioso central y periférico. La tolerabilidad vitalicia de los animales a la rivastigmina variaba según la especie; la canina era la más sensible. No se observaron efectos tóxicos en órganos, ni tampoco alteraciones clínicas patológicas en ninguna de las especies, si bien los efectos gastrointestinales se acentuaban en los perros.

Mutagenia

Rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, y daño primario del ADN *in vitro*. En los ensayos de aberraciones cromosómicas *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 clastógena en la prueba más importante de prueba de micronúcleo que evaluó daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fuesen falsos positivos.



Carcinogenia

No se encontraron indicios de carcinogénesis en estudios realizados por vía oral] y tópica en ratones y en un estudio por vía oral en ratas a la dosis máxima tolerada. La exposición a rivastigmina y su principal metabolito fue aproximadamente equivalente a la exposición humana con la mayor dosis de rivastigmina cápsulas y parches .

Toxicidad en el sistema reproductor

Los estudios por vía oral en ratas y conejas grávidas con dosis de hasta 2,3 mg de base/Kg/día no arrojaron indicios de que la rivastigmina sea teratógena. Tampoco hubo indicios de que la rivastigmina ejerza efectos tóxicos en la fertilidad, la función reproductora o el crecimiento y el desarrollo, tanto en el útero como en el período posnatal, en dosis de hasta 1,1 mg de base/Kg/día.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados.

Se recomienda iniciar la terapia solo cuando un cuidador o familiar este disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta.

Exelon[®] se administrará dos veces al día, con el desayuno y la cena.

Dosis inicial: 1,5 mg dos veces al día. Los pacientes con sensibilidad conocida a los efectos de drogas colinérgicas podrán comenzar con una dosis de 1 mg dos veces al día.

Ajuste de la dosis: La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces por día. Si se tolera bien un mínimo de 2 semanas de tratamiento con esta dosis, ella puede ser aumentada a 3 mg dos veces por día. Los incrementos consecutivos a 4,5 mg, y más tarde a 6 mg dos veces por día, deben basarse asimismo en la tolerancia de las dosis previamente administradas y pueden considerarse después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento con cada dosis precedente.

Si aparecen efectos adversos (náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida de apetito) o disminución de peso, pueden omitirse una o más dosis. Si el efecto adverso persiste, la dosis diaria puede reducirse a la dosis previa bien tolerada.

Dosis de mantenimiento: 1,5 mg a 6,0 mg dos veces por día. Se obtendrá el mayor beneficio mediante el tratamiento de los pacientes con la máxima dosis que ellos toleren bien.

El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de la colinesterasa debe reevaluarse luego de un período prudencial. La discontinuación debe considerarse cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de la colinesterasa.

Dosis máxima recomendada: 6 mg dos veces al día.

Reiniciación de la terapia: la incidencia y severidad de los eventos adversos generalmente aumentan con dosis elevadas.

Si el tratamiento fuera interrumpido por varios días, al reiniciarse el mismo deberá hacerse con la mínima dosis, debiéndose titularse como se describe arriba.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

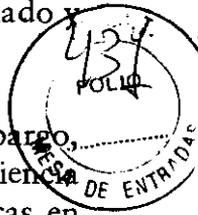
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsá
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

9
14

Niños y adolescentes (menores de 18 años): el uso de Exelon® en niños no ha sido estudiado y por ende no se recomienda.

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, debido al aumento de la exposición en la insuficiencia renal moderada y en la insuficiencia hepática leve a moderada, deben seguirse estrechamente las recomendaciones posológicas en cuanto a los ajustes de dosis según la tolerabilidad individual, dado que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados; sin embargo, Exelon® cápsulas puede utilizarse en esta población de pacientes siempre y cuando se ejerza una vigilancia estrecha (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES - Poblaciones Especiales", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").



CONTRAINDICACIONES

Exelon® se halla contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a rivastigmina o a otros derivados del carbamato, o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula (ver "FORMULA").

ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer no debieran ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

El tratamiento siempre debe iniciarse con una dosis de 1,5 mg dos veces al día y ajustarse la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento ideal para el paciente. Si el tratamiento se interrumpe durante más de varios días, debe reiniciarse con la dosis mínima diaria para reducir la posibilidad de reacciones adversas (por ejemplo, vómitos severos) (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINITRACION").

Pueden ocurrir trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea al iniciar el tratamiento y/o aumentar la dosis; los mismos pueden responder a una reducción de la dosis. En otros casos, se ha discontinuado el uso de Exelon®. Los pacientes que presentan signos o síntomas de deshidratación como consecuencia de vómitos prolongados o diarrea pueden ser manejados con líquidos I.V. y reducción de dosis o discontinuación si se reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina. El peso del paciente debe ser monitoreado durante el tratamiento con Exelon®.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 Kg pueden experimentar más eventos adversos y tener más probabilidades de discontinuación debido a eventos adversos.

Tal como sucede en el caso de otros colinomiméticos se debe tener precaución cuando se emplea Exelon® en pacientes con *enfermedad del nódulo sinusal* o *defectos en la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular)*.

La estimulación colinérgica puede causar secreción gástrica aumentada y puede exacerbar la *obstrucción urinaria* y las *crisis convulsivas*. Se recomienda precaución en los pacientes predispuestos a tales condiciones.

Al igual que con otros colinomiméticos, Exelon® debe emplearse con precaución en pacientes con historia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Efectos en pacientes que manejan o usan máquinas

La enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, en pacientes con demencia tratados con Exelon[®], la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja debe ser evaluada en forma rutinaria por el médico tratante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son las gastrointestinales, que incluyen náuseas (38%), y vómitos (23%). En los estudios clínicos, se ha observado que las mujeres son más susceptibles a padecer reacciones adversas gastrointestinales y pérdida de peso.

Las reacciones adversas están ordenadas en base a la frecuencia en base al siguiente esquema: *muy frecuente*: ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10000$) incluyendo reportes de casos aislados.

Tabla 2 Reacciones adversas acumuladas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon[®] cápsulas o solución oral

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Infección urinaria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación, confusión, ansiedad.

Poco frecuente: Insomnio, depresión.

Muy rara: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareos

Frecuente: Cefalea, somnolencia, temblores.

Poco frecuente: Síncope.

Rara: Convulsiones.

Trastornos cardíacos

Rara: Angina de pecho, infarto de miocardio.

Muy rara: Arritmia cardíaca (por ejemplo, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia).

Trastornos vasculares

Muy rara: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito.

Frecuente: Dolor abdominal y dispepsia.

Rara: Úlceras gástricas y duodenales.

Muy rara: Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.

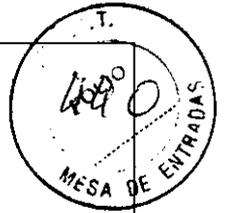
Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Hiperhidrosis.

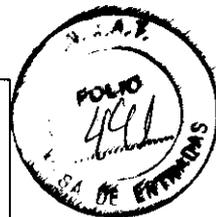
8310



<i>Rara:</i>	Exantema, prurito.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Frecuente:</i>	Fatiga y astenia, decaimiento.
<i>Poco frecuente:</i>	Cáidas.
Pruebas complementarias	
<i>Frecuente:</i>	Pérdida de peso.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® cápsulas duras

Reacciones adversas	Estudio B 23	Estudio B 2311	
	15	Exelon® cápsulas n (%)	Placebo n (%)
Número total de pacientes estudiados	294 (100)	362 (100)	179 (100)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Frecuentes: Pérdida de apetito	14 (4,8)	28 (7,7)	8 (4,5)
Frecuentes: Deshidratación	2 (0,7)	8 (2,2)	2 (1,1)
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes: Ansiedad	13 (4,4)	11 (3,0)	1 (0,6)
Frecuentes: Insomnio	7 (2,4)	10 (2,8)	4 (2,2)
Frecuentes: Agitación	1 (0,3)	10 (2,8)	3 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes: Temblor	67 (22,8)	37 (10,2)	7 (3,9)
Frecuentes: Mareo	24 (8,2)	20 (5,5)	2 (1,1)
Frecuentes: Somnolencia	18 (6,1)	13 (3,6)	5 (2,8)
Frecuentes: Cefalea	12 (4,1)	15 (4,1)	5 (2,8)
Frecuentes: Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson	*	12 (3,3)	2 (1,1)
Frecuentes: Bradicinesia	9 (3,1)	9 (2,5)	3 (1,7)
Frecuentes: Discinesia	10 (3,4)	5 (1,4)	1 (0,6)
Frecuentes: Rigidez en rueda dentada	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)
Frecuentes: Hipocinesia	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Infrecuentes: Distonía	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastornos cardíacos			
Frecuentes: Bradicardia	2 (0,7)	5 (1,4)	1 (0,6)
Infrecuentes: Fibrilación auricular	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
Infrecuentes: Bloqueo auriculoventricular	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)



Trastornos gastrointestinales				
Muy frecuentes:	Náuseas	113 (38,4)	105 (29,0)	20 (11,2)
Muy frecuentes:	Vómitos	38 (12,9)	60 (16,6)	3 (1,7)
Frecuentes:	Diarrea	24 (8,2)	26 (7,2)	8 (4,5)
Frecuentes:	Dolor abdominal y dispepsia	12 (4,1)	15 (4,1)	1 (0,6)
Frecuentes:	Hipersecreción salivar	6 (2,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastornos cutáneos y subcutáneos				
Frecuentes:	Aumento de la transpiración.	6 (2,0)	8 (2,2)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Muy frecuente	Caídas	29 (9,9)	21 (5,8)	11 (6,1)
Frecuentes:	Fatiga	16 (5,4)	14 (3,9)	5 (2,8)
	Astenia	11 (3,7)	6 (1,7)	2 (1,1)
Frecuentes:	Trastornos de la marcha	0 (0,0)	6 (1,7)	0 (0,0)

* En el Estudio 2315 el empeoramiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó por medio de los acontecimientos adversos previamente identificados que se notificaron (temblor, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, caídas), cada uno de ellos enumerado con sus frecuencias correspondientes.

Durante un estudio prospectivo de 76 semanas sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® cápsulas se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: hipertensión arterial, hipotensión arterial (frecuente).

En un estudio clínico en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® parches se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: agitación, depresión (frecuente).

Otras reacciones adversas de informes post-comercialización espontáneos

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han identificado con Exelon® cápsulas basado en los informes post-comercialización espontáneos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos

Agresión, inquietud.

Trastornos cardíacos

Síndrome del seno enfermo.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elise Orosa
 Co-Directora Farmacia M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Otras reacciones adversas que se han reportado con Exelon® Parche

Poco frecuente: accidente cerebrovascular, síndrome confusional agudo (“delirium”).

Raramente reportadas: eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

Información de estudios clínicos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La Tabla 4 compendia el número y el porcentaje de pacientes del mismo estudio que padecieron eventos previamente especificados, probablemente como reflejo de un agravamiento de la enfermedad de Parkinson.

Tabla 4 Eventos previamente especificados que pueden reflejar un agravamiento de la enfermedad de Parkinson en los pacientes con demencia asociada a dicha enfermedad. (Estudio B2311)

	Exelon® n (%)	Placebo n (%)
Número total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con eventos adversos previamente especificados	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caída	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (agravamiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastorno del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonía	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Trastorno del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez osteomuscular	3 (0,8)	0
Escalofríos	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

ORIGINAL
8310



SOBREDOSIFICACION

La mayoría de los accidentes por sobredosis no están asociados con signos y síntomas clínicos. Cuando estos ocurren incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión y alucinaciones. Debido a los conocidos efectos vagotónicos de los inhibidores de la colinesterasa, puede también ocurrir bradicardia y/o síncope.

Hubo un caso que ha ingerido 46 mg, que se recuperó totalmente a las 24 horas con tratamiento conservador.

Tratamiento: Como rivastigmina tiene una vida media en plasma de 1 hora, y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de alrededor de 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosis asintomática la dosis de Exelon® no sea administrada las siguientes 24 horas. En sobredosis acompañada de severas náuseas y vómitos el uso de antieméticos sería considerado.

Se administrará tratamiento sintomático si ocurren otros acontecimientos adversos, según proceda.

En caso de sobredosis masiva puede usarse la atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/Kg de sulfato de atropina por vía I.V., basándose las dosis siguientes en la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.

Si usted tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No se lo dé a otra persona o use para cualquier otra enfermedad.

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

1 Qué es Exelon® y para qué se utiliza

2 Antes de tomar Exelon®

3 Cómo tomar Exelon®

4 Posibles efectos adversos

1 Qué Exelon® y para qué se utiliza

Qué es Exelon®

Exelon® pertenece a un grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa.

Para que se utiliza Exelon®

Se utiliza para el tratamiento de trastornos de la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



2 Antes de tomar Exelon®

Siga escrupulosamente las indicaciones que le han dado su médico: Ellas pueden diferir de la información contenida en este prospecto.

Lea la siguiente información antes de tomar Exelon®.

No tome Exelon®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a rivastigmina (el principio activo de Exelon®) o a cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente.
- Si usted ha padecido reacciones alérgicas a un medicamento similar alguna vez.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo a su médico antes de tomar Exelon®.

Tenga especial cuidado con Exelon®

- Si tiene reacciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Usted puede deshidratarse (pérdida excesiva de líquidos) en caso de vómitos o diarrea prolongada.
- Si usted sufre o ha sufrido de latidos irregulares del corazón.
- Si usted sufre o ha sufrido de úlcera estomacal activa.
- Si usted sufre o ha sufrido de dificultad para orinar.
- Si usted sufre o ha sufrido de crisis epilépticas (convulsiones).
- Si usted sufre o ha sufrido de asma o enfermedad respiratoria grave.
- Si usted sufre de temblores.
- Si usted tiene bajo peso corporal (menos de 50 Kg).
- Si tiene problemas renales o hepáticos.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, su médico quizás deba realizarle controles frecuentes de su estado de salud durante el tratamiento con este medicamento.

Si usted no ha tomado Exelon® durante varios días, no tome la dosis siguiente hasta que haya hablado con su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta.

Exelon® no se debe administrar con otros medicamentos similares (agentes colinomiméticos) o con medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, medicamentos utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales o para prevenir el mareo durante los viajes).

Si usted debe ser objeto de una intervención quirúrgica durante el tratamiento con Exelon®, diga a su médico que usted toma Exelon® antes de que le administren cualquier anestésico, pues Exelon® puede potenciar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Toma de Exelon® con los alimentos y las bebidas

Usted debe tomar Exelon® dos veces al día, una vez con el desayuno y otra con la cena. Ingiera las cápsulas enteras con un poco de líquido, sin abrirlas ni aplastarlas.

Ancianos (de 65 años o más) Los pacientes de edad avanzada pueden tomar Exelon®.

Niños y adolescentes

El uso de Exelon® no ha sido estudiado en niños y por eso Exelon® no debe usarse en esta población.



Embarazo y Lactancia

En caso de embarazo, se han de sopesar las ventajas de Exelon® frente a los posibles riesgos para el feto.

Dígale a su médico si usted está embarazada o tiene previsto estarlo.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el embarazo.

Las madres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento con Exelon®.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante la lactancia.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

Su médico decidirá si la enfermedad que usted padece le permitirá conducir vehículos u operar máquinas sin peligro. Exelon® puede causar mareos y somnolencia, principalmente al comienzo del tratamiento o con el aumento de la dosis. Por consiguiente, conviene que usted aguarde a conocer los efectos del fármaco antes de emprender tales actividades. Si se siente mareado o somnoliento, no conduzca o utilice maquinarias; ni realice otras tareas que requieran de su atención.

3 Cómo tomar Exelon®

Siga al pie de la letra las instrucciones que le han dado su médico. No exceda la dosis recomendada.

Cuánto Exelon® tomar

Su médico le indicará la dosis de Exelon® que usted debe tomar; primero la dosis será pequeña y luego quizás aumente gradualmente, según como usted responda al tratamiento. La dosis máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

Cuándo tomar Exelon®

Usted debe tomar Exelon® dos veces al día, una vez con el desayuno y otra con la cena. De este modo tomando Exelon® cada día en el mismo horario, lo ayudará a recordar cuando debe tomar su medicamento.

Cómo tomar Exelon®

Ingiera las cápsulas enteras con un poco de líquido, sin abrirlas ni aplastarlas.

Por cuánto tiempo tomar Exelon®

Para sacar provecho del medicamento usted debe tomarlo todos los días.

Diga a la persona que lo cuida que usted toma Exelon® y también dígame si usted no ha tomado Exelon® durante varios días.

La prescripción de este medicamento requiere asesoramiento experto antes de iniciar el tratamiento, así como un control asiduo del beneficio terapéutico. El médico también le controlará el peso durante el tratamiento con Exelon®.

Si Ud. tiene preguntas durante cuanto tiempo debe tomar Exelon®, consulte con su médico o farmacéutico.

Qué hacer en caso de exceso de Exelon®

Comunique al médico si usted ha tomado accidentalmente más Exelon® de lo indicado. Es posible que usted necesite atención médica. Las personas que han tomado una sobredosis de Exelon® por accidente experimentaron náuseas, vómitos, diarrea, un aumento de la presión arterial y alucinaciones. También se han observado desaceleraciones del ritmo cardíaco y desvanecimientos.



Qué hacer en caso de olvido de Exelon®

Si usted se ha olvidado de tomar una dosis, aguarde y tome la próxima dosis en el momento debido. No duplique la dosis de Exelon® para compensar la dosis faltante.

Si usted deja de tomar Exelon®

No deje de tomar Exelon® o cambiar la dosis sin consultar con su médico.

Si usted no ha tomado Exelon® durante varios días, no tome la siguiente dosis hasta que haya hablado con su médico.

4 Posibles efectos secundarios

Exelon® puede producir efectos secundarios como todos los medicamentos, si bien no todo el mundo los padece.

No debe alarmarse por la siguiente lista de efectos secundarios. Es posible que usted no experimente ninguno de ellos.

Los efectos secundarios tienden a ser más frecuentes al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis. Lo más probable es que estos efectos desaparezcan poco a poco a medida que su cuerpo se acostumbra al medicamento.

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, los mismos se definen a continuación:

<i>Muy comunes:</i>	afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
<i>Comunes:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
<i>Poco comunes:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
<i>Raras:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes
<i>Muy raras:</i>	afectan al menos 1 de cada 10000 pacientes
<i>No conocido:</i>	la frecuencia no puede ser estimada según la información disponible.

Efectos secundarios más comunes y comunes

Muy comunes

- Reacciones gastrointestinales tales como náuseas (sensación de devolver), vómitos (acto de devolver), diarrea, pérdida de apetito y mareos.

Comunes

- Agitación.
- Confusión.
- Ansiedad.
- Dolor de cabeza.
- Somnolencia.
- Temblores.
- Dolores estomacales.
- Malestar estomacal.
- Debilidad.
- Fatiga.
- Transpiración, malestar general.
- Pérdida de peso.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elae Orosa
Co-Director Técnico M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

Poco frecuentes:

- Depresión.
- Desmayo.

Raras:

- Convulsiones.
- Dolores de pecho.
- Ulceras de estómago o de duodeno.
- Dolor torácico punzante.

Muy raras:

- Alucinaciones.
- Anomalías en el ritmo cardíaco (que se acelera o desacelera).
- Hemorragias gastrointestinales (sangre en las heces o el vómito).
- Inflamación del páncreas (se percibe como un dolor agudo en la parte superior del estómago y suele acompañarse de náuseas y vómitos).
- Vómitos intensos que pueden producir la ruptura del esófago.

Frecuencia No conocida:

- Deshidratación (pérdida demasiada de líquidos).
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento de la esclerótica de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).

Si usted padece alguno de estos efectos, interrumpa el tratamiento con Exelon® y comuníquese con su médico de inmediato.

Otros efectos secundarios:

Poco frecuentes

- Dificultad para dormir.
- Cambios de los resultados en las pruebas de la función hepática.
- Caídas fortuitas.

Raros

- Erupción cutánea.
- Picazón.

Muy raros

- Presión arterial alta.
- Infección de vías urinarias.
- Agravamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson o aparición de síntomas similares (como la rigidez muscular o cierta dificultad para efectuar movimientos).

Frecuencia No conocida:

- Agresión.
- Inquietud.

Si usted padece alguno de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Efectos secundarios adicionales que fueron reportados con Exelon® Parches

8310

ORIGINAL



Poco frecuentes

- Accidente cerebrovascular (pérdida de coordinación, dificultad al hablar y signos de desorden cerebral).
- Confusión severa.

Asimismo póngase en contacto con su médico o farmacéutico si percibe algún efecto que no esté mencionado en este prospecto.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 ó 56 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- No use Exelon® después de la fecha de vencimiento que se muestra en el envase.
- Conservar menos de 30°C.
- Mantenga Exelon® en lugar seguro.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 46.670

Elaborado en: NOVARTIS FARMACEUTICA S.A., Ronda de Santa María 160; E-08210, Barbera del Valles; Barcelona, España.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: CDS 05/04/2011.-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Esp. Orca
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



EXELON® PARCHE 5
EXELON® PARCHE 10
RIVASTIGMINA

Sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal)
Venta bajo receta

Industria Alemana

FORMULA

Cada sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal) de 5 cm² de Exelon® Parche 5 contiene:

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 4,6 mg/24 horas.....9 mg
Excipientes: vitamina E 0,045 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 6 mg, adhesivo acrílico 14,97 mg, aceite de silicona 0,15 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 14,835 mg

Cada sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal) de 10 cm² de Exelon® Parche 10 contiene:

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 9,5 mg/24 horas.....18 mg
Excipientes: vitamina E 0,09 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 12 mg, adhesivo acrílico 29,94 mg, aceite de silicona 0,30 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 29,67 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral.
Código ATC N06DA03

INDICACIONES

- Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderadamente grave de tipo Alzheimer.
- Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderadamente grave asociada con la enfermedad de Parkinson.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Los cambios patológicos asociados a las demencias, como la enfermedad de Alzheimer, afectan las vías neuronales colinérgicas que se extienden desde el prosencéfalo hasta la corteza cerebral y el hipocampo. Estas vías guardan relación con la atención, el aprendizaje y la memoria, y con otros procesos cognitivos. La rivastigmina, un inhibidor cerebroselectivo de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa de la clase del carbamato, facilita la neurotransmisión colinérgica mediante la ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente activas. Los estudios en animales indican que la rivastigmina aumenta selectivamente la disponibilidad de acetilcolina en la corteza y el hipocampo. Por consiguiente, Exelon® puede mejorar los déficits cognitivos que se asocian con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson por vía colinérgica. Además, existen indicios de que la inhibición de la colinesterasa podría ralentizar la formación de fragmentos amiloidógenos de la proteína precursora del amiloide β y, por ende, de las placas amiloides, que son una de las principales características patológicas de la enfermedad de Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana y forma un complejo unido covalentemente que las inactiva de forma pasajera. En los varones jóvenes sanos, una dosis oral de 3,0 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo aproximadamente un 40% en la hora y media que sigue a la administración. La actividad de la enzima regresa a su nivel inicial cerca de 9 horas después de producido el efecto inhibitorio máximo. En los voluntarios jóvenes sanos, la actividad butirilcolinesterásica en el líquido cefalorraquídeo se inhibía temporalmente y al cabo de unas 3,6 horas, ya no se diferenciaba de la inicial. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte de la rivastigmina en el líquido cefalorraquídeo resultó proporcional a la dosis hasta los 6 mg dos veces al día, que fue la mayor dosis estudiada. La inhibición de la actividad butirilcolinesterásica por parte de la rivastigmina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer era equiparable a la de la acetilcolinesterasa, observándose una variación de más 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 se mantenía después 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 parte de la rivastigmina en el líquido cefalorraquídeo y las variaciones en una variable compuesta de actividad cognitiva en los pacientes con enfermedad de Alzheimer; no obstante, únicamente la inhibición de la butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo se correlacionaba de manera significativa y sistemática con mejorías en las pruebas secundarias de rapidez, atención y memoria.

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer

Se comprobó la eficacia de los parches de Exelon® en los pacientes con demencia de Alzheimer en un estudio de 24 semanas de duración con doble ciego y en la fase de extensión del mismo sin ciego. Los pacientes que participaron en dicho estudio obtuvieron una puntuación de entre 10 y 20 en el minexamen cognoscitivo (MMSE). Se determinó la eficacia con instrumentos independientes que permitieron evaluar esferas específicas a intervalos periódicos durante el período terapéutico de 24 semanas. Dichos instrumentos fueron: la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer o ADAS-Cog (medida de la capacidad intelectual basada en el desempeño), la escala CGIC del ADCS (Estudio clínico cooperativo Global de la impresión del cambio de la enfermedad de Alzheimer: ADCS-CGIC: evaluación global completa del paciente por parte del médico; incluye la opinión del cuidador) y las ADL del ADCS (ADCS-ADL: actividades cotidianas puntuadas por el cuidador, como el aseo personal, la alimentación, vestirse, las tareas domésticas, como el hacer las compras, la retención de la capacidad para orientarse con respecto al entorno y la participación en actividades relacionadas con el presupuesto familiar). Los resultados de los tres instrumentos de evaluación en el período de 24 semanas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Resultados a las 24 semanas de los tres instrumentos de evaluación

	Exelon® parche 10	Exelon® parche 20	Exelon® cápsulas 12 mg/día	Placebo
Población IT + 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
Cambio medio a la semana 24 (DE	-0,6 (6,4	-1,6 (6,5	-0,6 (6,2	1,0 (6,8
Valor de p frente al placebo	0,005*1	<0,001*1	0,003*1	

ORIGINAL
8310
FARM. A.T.
FOLIO 6
COMISIÓN NACIONAL DE ENFERMEDADES

ADCS-CGIC	(n=248)	(n=260)	(n=253)	(n=278)
Puntuación media (DE)	3,9 (1,20)	4,0 (1,27)	3,9 (1,25)	4,2 (1,26)
Valor de p frente al placebo	0,010*2	0,0542	0,009*2	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=263)	(n=254)	(n=281)
Media inicial ± DE	50,1 ± 16,3	47,6 ± 15,7	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Cambio medio a la semana 24 ± DE	-0,1 (9,1)	0,0 (11,6)	-0,5 (9,5)	-2,3 (9,4)
Valor de p frente al placebo	0,013*1	0,017*1	0,039*1	

* p<0,05 frente al placebo.

IT: 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 cifras negativas de la ADAS-Cog indican una mejoría. Las cifras positivas de las ADCS-ADL indican una mejoría.

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

En la Tabla 2, se suministran 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 las ADCS-ADL.

Tabla 2 Resultado de pacientes con una respuesta clínica importante en el estudio de 24 semanas

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

*p<0,05, **p<0,01 frente al placebo

Estudios clínicos en demencia asociada con la enfermedad de Parkinson:

La eficacia de Exelon® cápsulas en pacientes con demencia asociada con la enfermedad de Parkinson fue demostrada en un estudio de 24 semanas, doble ciego, placebo – control y su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes involucrados en este estudio tuvieron un puntaje de MMSE (Mini Examen de estado mental) de 10 -24 en el momento de monitoreo. La eficacia ha sido establecida por el uso de dos escalas independientes las cuales fueron evaluadas en intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses; el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADSC-CGIC.

La eficacia de Exelon® parches en demencia asociada con la enfermedad del Parkinson fue investigada en un estudio de seguridad abierto. Los pacientes involucrados en este estudio debían tener un puntaje de MMSE de 10-26 en el momento del monitoreo. . La eficacia ha sido establecida por el uso de dos escalas independientes las cuales fueron evaluadas en intervalos regulares. Esto incluye el MDRS (Escala de demencia Mattis), una medida de cognición basada en el performance) y la ADCS-ADL.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 3 Resultados de la semana 24 para MDRS y para escalas ADCS-ADL

Población ITT-LOCF	Exelon® Parche 10 (9.5 mg/24 h) N = 273
MDRS	(n=273)
Mediana ± SD	109.4 ± 19.6
Mediana de cambio en la semana 24 ± SD	4.4 ± 12.9 ¹
ADCS-ADL	(n=270)
Mediana ± SD	50.1 ± 17.0
Mediana de cambio en la semana 24 ± SD	-1.5 ± 10.9 ¹

¹MDRS positivo y cambios en ADCS-ADL indican mejora.

Farmacocinética

Absorción

La rivastigmina de los parches de Exelon® se absorbe lentamente. Después de administrar la primera dosis, las concentraciones de principio activo en el plasma se detectan con un retraso de entre media hora y una hora. Luego, las concentraciones plasmáticas aumentan paulatinamente hasta alcanzar su valor máximo normalmente después de 8 horas, pero con frecuencia después de entre 10 y 16 horas. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas descienden suavemente a lo largo del período de aplicación de 24 horas. Con la administración repetida (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 en torno a las 8 horas. En el estado estacionario, las concentraciones mínimas son aproximadamente la mitad (el 50%) de las cifras máximas, contrariamente a lo que sucede en la administración oral, en que las concentraciones decaen hasta ser prácticamente indetectables en el intervalo entre dos tomas (véase la figura 1). Se observa el mismo curso de concentraciones plasmáticas con todos los parches (tamaños) investigados de Exelon® (parches de 5 a 20). La exposición a rivastigmina ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC), si bien es menos pronunciada que con la formulación oral, aumenta de forma más que proporcional a la dosis conforme se utilizan parches de mayor tamaño. Con la aplicación sucesiva de parches de mayor tamaño (de 5 a 20), el aumento relativo del AUC de rivastigmina (con respecto a la dosis inferior del parche 5) resultaba unas 2,6, 4,9 y 7,8 veces mayor con los parches de 10, 15 y 20, respectivamente. El índice de fluctuación (FI), que es una medida de la diferencia relativa entre las concentraciones máximas y las concentraciones mínimas ($(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/C_{avg}$), variaba entre 0,57 y 0,77 con un parche, de modo que la fluctuación entre las concentraciones máxima y mínima es mucho menor que la que se observa con la formulación oral (FI = de 3,96 a 6,24). A juzgar por el modelo de compartimentos, el parche 20 de Exelon® suministra una exposición (AUC_{24h}) al paciente típico equivalente a la de una dosis oral de 9 a 10 mg dos veces al día (es decir, 18 a 20 mg/día), mientras que el parche de 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 del parche durante 24 horas

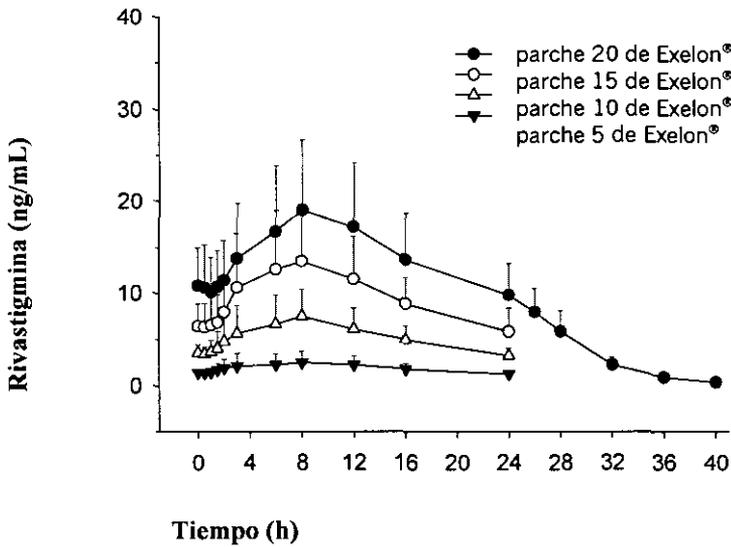
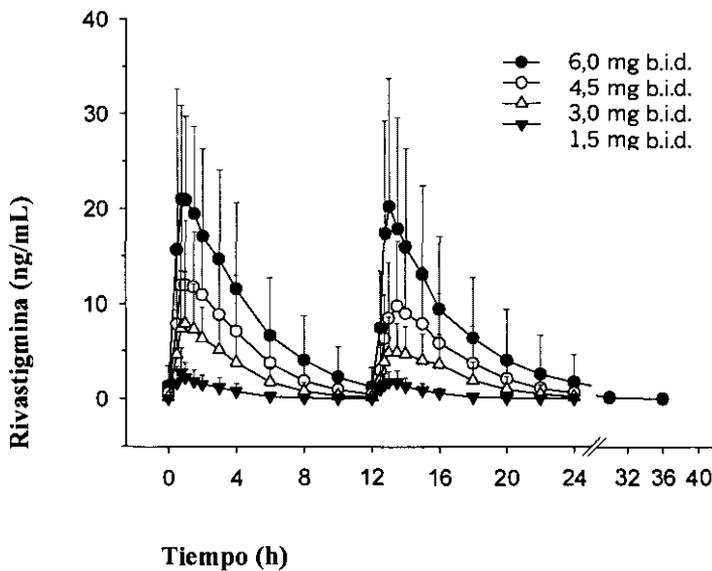


Figura 2 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la administración de cápsulas dos veces al día por vía oral



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% ($C_{m\acute{a}x}$) y del 49% (AUC_{0-24h}) 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% ($C_{m\acute{a}x}$) y el 43% (AUC_{0-24h}) 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 (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION"). La rivastigmina se libera adecuadamente del parche transdérmico en el plazo de 24 horas de aplicación dérmica; se libera del sistema aproximadamente el 50 % de la carga de fármaco. La exposición (AUC_{∞}) a la rivastigmina (y al metabolito NAP266-90) 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 esos tres sitios, todavía se puede aplicar sobre el abdomen o el muslo, aunque el médico debe tener presente que la exposición plasmática a la rivastigmina asociada con dichos sitios es entre un 20 y un 30 % menor.

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

El perfil farmacocinético de los parches transdermales con Rivastigmina fue comparable en pacientes con enfermedad de Alzheimer y en pacientes con demencia asociada con enfermedad de Parkinson.

Distribución

La rivastigmina se une moderadamente a proteínas plasmáticas (en aproximadamente un 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución de entre 1,8 y 2,7 L/Kg.

Metabolismo

La rivastigmina se metaboliza de forma rápida y extensa con una vida media de eliminación aparente en el plasma aproximadamente igual a 3,4 horas tras la retirada de un parche. La eliminación se ve constreñida por la velocidad de absorción (cinética flip-flop), lo cual explica la mayor vida media que se logra con la aplicación del parche ($t_{1/2}$ de 3,4 h) que con la administración oral o intravenosa ($t_{1/2}$ de 1,4 a 1,7 h). El fármaco se transforma principalmente en el metabolito descarbamilado mediante una reacción de hidrólisis catalizada por la colinesterasa. Dicho metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa *in vitro* (< 10%). Los estudios realizados *in vitro* y con animales indican que las principales isoformas del citocromo P450 desempeñan un papel mínimo en la biotransformación de la rivastigmina. La depuración (clearance) total plasmática de 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 de rivastigmina no lineal y sobreproporcional debido a la saturación de su eliminación.

La razón de AUC_{∞} entre el metabolito y el compuesto original fue de 0,7 con el parche y de 3,5 con la administración oral, lo cual revela que la transformación metabólica es mucho menor con el tratamiento dérmico. Se forma una cantidad menor de NAP226-90 tras la aplicación de un parche, presuntamente debida a la falta de metabolismo presistémico (primer paso por el hígado).

Eliminación

Se detectan cantidades ínfimas de rivastigmina inalterada en la orina; la excreción renal de metabolitos es la vía de eliminación principal. Tras la administración de ^{14}C -rivastigmina, la eliminación renal durante 24 horas es rápida y prácticamente completa (> 90%). Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces.

Ancianos

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio con parches de Exelon® en individuos aquejados de insuficiencia hepática. Tras la administración oral, la $C_{máx}$ y el AUC de rivastigmina fueron un 60% superior y más de dos veces mayores, respectivamente, en los individuos con insuficiencia hepática leve o moderada que en los individuos sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio con parches de Exelon® en individuos con insuficiencia renal. Tras la administración oral, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de rivastigmina fueron más de dos veces mayores, respectivamente, en los pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal moderada que en los individuos sanos; no obstante, no se apreciaron cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ ni en el AUC de rivastigmina en los pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal grave.

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad aguda: En los ratones, se han estimado valores de dosis letal media (LD50) de 5,6 mg de base/Kg en los machos y de 13,8 mg de base/Kg en las hembras. En las ratas, dichos valores 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 los efectos asociados con una actividad farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en órganos afectados. En los estudios con animales, la administración oral y tópica fue limitada debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Mutagenia: Rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, y daños primarios en el ADN *in vitro*. En los ensayos de aberraciones cromosómicas *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 clastógena en la prueba más importante de micronúcleo que evaluó daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fueran falsos positivos.

Carcinogenia: No se hallaron signos de carcinogenia en los estudios de administración oral y tópica efectuados en ratones, ni en un estudio de administración oral con la máxima dosis tolerada en ratas. La exposición a la rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la que se observa en los seres humanos que reciben las dosis más elevadas de rivastigmina en cápsulas o parches.

Toxicidad en el sistema reproductor: Los estudios por vía oral en ratas y conejas grávidas con dosis de hasta 2,3 mg de base/Kg/día no arrojaron indicios de que la rivastigmina sea teratógena. Tampoco hubo indicios de que la rivastigmina ejerza efectos tóxicos en la fertilidad, la función reproductora ni en el crecimiento o desarrollo, tanto en el útero como en el período posnatal, en dosis de hasta 1,1 mg de base/Kg/día. No se han llevado a cabo estudios dérmicos específicos en hembras preñadas de animales.

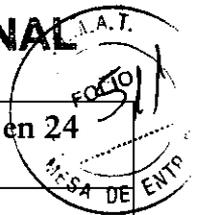
Toxicidad dérmica: Los parches de rivastigmina no fueron fototóxicos. En otros estudios de toxicidad dérmica, se apreció un leve efecto irritante en la piel de los animales de laboratorio, también en los testigos. Ello podría indicar que los parches de Exelon® tienen la capacidad de inducir un eritema leve en los pacientes.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados.

Se recomienda iniciar la terapia solo cuando un cuidador o familiar este disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



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

Dosis inicial: el tratamiento se inicia con un parche 5 de Exelon® una vez al día.

Al cabo de cuatro semanas de tratamiento como mínimo y si la dosis se tolera bien, se puede administrar el parche 10 de Exelon®, que contiene la dosis eficaz recomendada.

Dosis de mantenimiento: el parche 10 de Exelon® contiene la dosis de mantenimiento diaria recomendada que se administra el tiempo que sea necesario mientras proporcione un beneficio terapéutico al paciente.

- Si se observan reacciones adversas gastrointestinales o una agravación de los síntomas extrapiramidales existentes (p. ej.: temblores) se debe suspender momentáneamente el tratamiento hasta la desaparición de dichos efectos. Si el tratamiento con un parche se ha interrumpido unos pocos días se puede reanudar a la misma dosis. En caso contrario, se debe reanudar con el parche 5 de Exelon®.
- Si los efectos adversos persisten al reinstaurar el tratamiento, debe reducirse momentáneamente la dosis hasta la dosis anterior tolerada por el paciente.

Reemplazo de las cápsulas:

Las cápsulas de Exelon® pueden reemplazarse por los parches de Exelon® como se indica a continuación:

- El paciente que recibe una dosis de rivastigmina oral de 3mg/día puede recibir el parche 5 de Exelon®.
- El paciente que recibe una dosis de rivastigmina oral de 6 mg/día puede recibir el parche de 5 de Exelon®.
- El paciente que recibe una dosis estable y bien tolerada de rivastigmina oral de 9 mg/día, puede recibir el parche de Exelon® 10. Si la dosis de 9 mg no ha sido estable o bien tolerada se recomienda primero el parche de Exelon® 5.
- El paciente que recibe una dosis de rivastigmina oral de 12 mg/día puede recibir directamente el parche 10 de Exelon®.
- Luego de cambiar al parche de Exelon® 5, siempre y cuando se haya tolerado luego de un mínimo de 4 semanas de tratamiento, debe aumentarse la dosis al parche de Exelon® 10, la cual es la dosis efectiva recomendada.

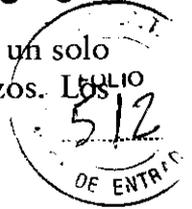
Se recomienda aplicar el primer parche de Exelon® al día siguiente de haber tomado la última dosis oral.

El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de la colinesterasa debe reevaluarse luego de un período prudencial. La discontinuación debe considerarse cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de la colinesterasa.

Forma de administración

Los parches transdérmicos de rivastigmina se deben aplicar una vez al día sobre la piel sana, sin vello, seca y limpia, en la parte superior o inferior de la espalda, en el brazo o en el pecho, en una zona que no roce la ropa ajustada. El parche no debe aplicarse sobre la piel enrojecida, irritada ni herida. Se recomienda cambiar el sitio de aplicación cada día para evitar problemas de irritación, aunque dos parches consecutivos se pueden aplicar sobre la misma parte anatómica.

Se debe presionar firmemente el parche hasta que sus bordes se hayan adherido bien. Los parches se pueden utilizar en cualquier situación de la vida diaria, incluso al bañarse o cuando hace calor.



Después de 24 horas hay que sustituir el parche por uno nuevo. Se colocará únicamente un solo parche a la vez (ver "SOBREDOSIFICACION"). No se debe cortar el parche en dos trozos. Los pacientes y cuidadores deben ser instruidos al respecto.

Poblaciones especiales (ver "ADVERTENCIAS")

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes (menores de 18 años): no se recomienda el uso pediátrico de rivastigmina.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Exelon® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a componentes de la formulación (ver "FORMULA").

ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia tipo Alzheimer no debieran ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

La incidencia y la intensidad de los eventos adversos normalmente aumentan cuando se incrementa la dosis, especialmente cuando se modifica la posología. Si el tratamiento se interrumpe más de varios días, debe reanudarse con el parche 5 de Exelon®.

Al iniciar un tratamiento o aumentar la dosis, es posible que surjan trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Dichos trastornos probablemente remitirán al reducir la dosis. En otros casos, tal vez deba interrumpirse el tratamiento con Exelon® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes que presentan signos o síntomas de deshidratación como consecuencia de vómitos prolongados o diarrea pueden ser manejados con líquidos I.V. y reducción de dosis o discontinuación si se reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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

Poblaciones especiales

- Los pacientes de peso corporal inferior a 50 Kg pueden experimentar más eventos adversos y, por este motivo, pueden ser más propensos a abandonar el tratamiento. Se ha de ejercer una especial cautela a la hora de aumentar la dosis por arriba de la dosis de mantenimiento recomendada del parche 10 de Exelon® en dichos pacientes.
- **Insuficiencia hepática:** los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden padecer más eventos adversos. Se ha de ejercer una especial cautela a la hora de aumentar la dosis por arriba de la dosis de mantenimiento recomendada del parche 10 de Exelon® en dichos pacientes (ver "Farmacocinética").

PRECAUCIONES

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 (p. ej.: bloqueo sinoauricular o auriculoventricular) (ver "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 colinomiméticos pueden inducir o agravar dichos trastornos.
- pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Como otros colinomiméticos, la rivastigmina puede agudizar los síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento con cápsulas de Exelon[®], se ha observado un recrudecimiento de los síntomas parkinsonianos, especialmente de los temblores.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción específica con los parches de Exelon[®].

La hidrólisis por medio de esterasas es la principal vía de transformación metabólica de la rivastigmina. Las principales isoformas del citocromo P450 apenas metabolizan el principio activo; por consiguiente, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas con otros sustratos farmacológicos de dichas enzimas.

En los estudios con voluntarios sanos no se han detectado interacciones farmacocinéticas entre la rivastigmina y la digoxina, la warfarina, el diazepam o la fluoxetina. La administración de rivastigmina no afecta al mayor tiempo de protrombina inducido por la warfarina. Tras la administración simultánea de digoxina y rivastigmina no se han observado efectos adversos en la conducción cardíaca.

La administración simultánea de rivastigmina y otros medicamentos de prescripción habitual, a saber, antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, betabloqueantes, antagonistas del calcio, fármacos inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos y antihistamínicos, no se acompañó de una alteración de la cinética de rivastigmina, ni de un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos clínicamente importantes. En vista de sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse simultáneamente con otros parasimpaticomiméticos y puede interferir la actividad de los fármacos anticolinérgicos. Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede potenciar los efectos de los miorelajantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la inocuidad de Exelon[®] en el embarazo humano y la rivastigmina debe administrarse a las mujeres encintas únicamente si el beneficio previsto justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se ignora si Exelon[®] pasa a la leche humana; las pacientes que reciben Exelon[®] no deben amamantar.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso pediátrico de rivastigmina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden causar un menoscabo gradual de la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La rivastigmina puede inducir mareos y somnolencia, principalmente al inicio de un tratamiento o con el aumento de la dosis. Por consiguiente, el médico debe evaluar periódicamente si el paciente con demencia tratado con rivastigmina sigue en condiciones de conducir o manejar máquinas complejas.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia global de eventos adversos en los pacientes tratados con el parche 10 de Exelon® fue inferior a la tasa de episodios que se registraron entre los que recibieron las cápsulas de Exelon®. Las náuseas y los vómitos fueron los eventos adversos observados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con el principio activo y sobrevenían con una frecuencia similar en los grupos que recibieron las cápsulas o los parches 20 de Exelon®. No obstante, los porcentajes de ambos eventos eran sustancialmente inferiores en el grupo del parche 10 de Exelon®.

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia son las gastrointestinales, como las náuseas (el 38%) y los vómitos (el 23%), especialmente durante el reajuste posológico.

La Tabla 3 ilustra las reacciones adversas registradas en los 594 pacientes con demencia de Alzheimer que recibieron tratamiento con parches de Exelon® (desde los parches de 5 a los parches de 20) en un estudio clínico específico, controlado con placebo y principio activo en diseño de doble ciego, de 24 semanas de duración.

Tabla 3

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuentes, aplicando la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raros* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raros* ($< 1/10000$), incluyendo casos aislados.

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en pacientes con demencia de Alzheimer tratada con Exelon® Parche.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia, disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad o angustia, depresión, insomnio.

Poco frecuentes: Agitación, delirio, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea.

Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Arritmia cardíaca (p. ej.: bradicardia, extrasístole supraventricular).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos, náuseas.

Frecuentes: Diarrea, dispepsia, abdominalgia.

Poco frecuentes: Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal (p. ej.: duodenitis hemorrágica).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Hiperhidrosis.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Frecuentes: Reacciones en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, edema, fatiga, astenia.

Poco frecuentes: Dermatitis de contacto, malestar general.

Pruebas complementarias

Frecuentes: Disminución de peso.

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® parches

Reacciones adversas	Exelon® parches n (%)
Número total de pacientes estudiados	288 (100)
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes: insomnio	18 (6.3)
Frecuentes: Depresión	16 (5.6)
Frecuentes: Ansiedad	15 (5.2)
Frecuentes: Agitación	8 (2.8)
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes: Temblor	21 (7.3)
Frecuentes: Mareo	16 (5.6)
Frecuentes: Somnolencia	12 (4.2)
Frecuentes: hipocinesia	11 (3.8)
Frecuentes: Bradicinesia	10 (3.5)
Frecuentes: Rigidez de mandíbula	8 (2.8)
Frecuentes: Discinesia	7 (2,4)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes: Dolor abdominal	6 (2,1)
Trastornos vasculares	
Frecuentes: Hipertensión	9 (3.1)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Muy frecuente Caídas	34 (11.8)
Muy frecuentes: Eritema en el sitio de aplicación	31 (10.8)
Frecuente: Irritación en el sitio de aplicación, prurito, rash	9 (3.1); 13 (4.5); 7 (2.4)
Frecuentes: Fatiga	10 (3.5)
Frecuentes: Astenia	6 (2.1)
Frecuentes: Problemas en la forma de andar	11 (3.8)

Durante un estudio prospectivo de 76 semanas sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® parches se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: deshidratación, disminución de peso, agresión, alucinaciones visuales (frecuente).

En un estudio clínico en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® cápsulas se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: náuseas, vómitos (muy frecuentes), disminución del apetito, cansancio, empeoramiento de la enfermedad del Parkinson, bradicardia, diarrea, dispepsia, hipersecreción de saliva, incremento de la transpiración (frecuente), distonia, fibrilación arterial, bloque auriculoventricular (infrecuente).



Dolor abdominal	7 (2,4)	11 (3,6)	4 (1,4)	2 (0,7)	18(3,0)
Astenia	5 (1,7)	9 (3,0)	17 (5,8)	3 (1,0)	14(2,4)
Ansiedad	9 (3,1)	8 (2,6)	5 (1,7)	4 (1,3)	17(2,9)
Fatiga	5 (1,7)	7 (2,3)	2 (0,7)	4 (1,3)	12(2,0)

Irritación de la piel

Cuando se observaba irritación de la piel, era casi siempre leve y solamente fue intensa en menos del 2,2 % de los pacientes que recibieron los parches de Exelon® o menos del 1 % de los pacientes que recibieron los parches de placebo.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

La mayoría de los casos de sobredosis fortuita no se acompañaron de manifestaciones clínicas y casi todos los pacientes concernidos continuaron con el tratamiento de rivastigmina. Los síntomas, si es que se manifestaban, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardiaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Hubo un caso de ingestión de 46 mg, pero el paciente se recuperó por completo en el curso de 24 horas tras recibir un tratamiento farmacológico tradicional.

En un contexto de post comercialización se ha reportado sobredosis con Exelon® Parche, resultante del mal uso o errores de medicación (aplicación de múltiples parches a la vez). Los síntomas típicos reportados en estos casos son similares a aquellos observados por sobredosis asociada a las formulaciones orales de Exelon®.

Tratamiento

En caso de sobredosis asintomática, como la rivastigmina tiene una vida media plasmática de unas 3,4 horas aproximadamente y dado que la inhibición de la acetilcolinesterasa dura unas 9 horas, se aconseja retirar de inmediato los parches de Exelon® y abstenerse de aplicar uno nuevo en las 24 horas siguientes. Si la sobredosis se acompaña de náuseas y vómitos intensos, se debe considerar la posibilidad de administrar antieméticos. Se administrará tratamiento sintomático si ocurren otros acontecimientos adversos, según proceda.

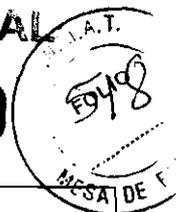
En caso de sobredosis masiva se puede usar atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/Kg de sulfato de atropina intravenoso, que se puede modificar luego en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Ete. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar Exelon® Parche.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

- 1 Qué es Exelon® y para qué se utiliza
- 2 Antes de aplicar los parches de Exelon®
- 3 Forma de utilizar los parches de Exelon®
- 4 Posibles efectos secundarios.

1 Qué es Exelon® Parche y para qué se utiliza

Qué es Exelon® Parche

Exelon® pertenece a una clase de sustancias conocidas como «inhibidores de la colinesterasa».

Para qué se utiliza Exelon® Parche

Se utiliza para el tratamiento de los trastornos de la memoria en los pacientes con enfermedad de Alzheimer o de Parkinson.

2 Antes de aplicar los parches de Exelon®

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado su médico. Incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

Lea la siguiente información antes de aplicar Exelon® Parche.

No aplique Exelon® Parche

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la rivastigmina (el principio activo de Exelon® Parche) o a cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente en este prospecto.
- Si usted ha padecido reacciones alérgicas a un medicamento similar alguna vez.

Si este fuera su caso, comuníquese a su médico y no aplique Exelon® Parche.

Tenga un especial cuidado con Exelon® Parche

- Si tiene reacciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Usted puede deshidratarse (pérdida excesiva de líquidos) en caso de vómitos o diarrea prolongada.
- Si usted sufre o ha sufrido de latidos irregulares del corazón.
- Si usted sufre o ha sufrido de úlcera estomacal activa.
- Si usted sufre o ha sufrido de dificultad para orinar.
- Si usted sufre o ha sufrido de crisis epilépticas (convulsiones).
- Si usted sufre o ha sufrido de asma o enfermedad respiratoria grave.
- Si usted sufre de temblores.
- Si usted tiene bajo peso corporal (menos de 50 Kg).
- Si tiene problemas renales o hepáticos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, es posible que su médico necesite supervisarle de cerca mientras utilice este medicamento.

Si usted no se ha aplicado ningún parche de Exelon® por varios días, no se aplique el siguiente hasta que haya hablado con su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta.

Exelon® Parche no se debe administrar con otros medicamentos que ejerzan efectos similares (agentes colinomiméticos), ni con anticolinérgicos (por ejemplo, medicamentos utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales o para prevenir el mareo durante los viajes).

En caso de que lo tengan que operar mientras utiliza Exelon® Parche, comuníquese a su médico, pues Exelon® parche puede potenciar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Exelon® Parche con bebidas y alimentos

Los alimentos y las bebidas no afectan a los parches de Exelon®, pues la rivastigmina entra en el torrente sanguíneo a través de la piel.

Ancianos (de 65 años o más)

Los pacientes mayores de 65 años pueden utilizar Exelon® Parche.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Exelon® Parche en los niños.

Embarazo y lactancia

En caso de embarazo, se han de sopesar las ventajas de Exelon® Parche frente a los posibles riesgos para el feto.

Dígale a su médico si está embarazada o planea estarlo

Consulte con el médico antes de tomar cualquier medicamento durante el embarazo.

Usted no debe amamantar durante el tratamiento con Exelon® Parche.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante la lactancia.

Conducción de vehículos y manejo de maquinarias

Su médico le dirá si usted está en condiciones de conducir vehículos u operar máquinas sin peligro. Exelon® Parche pueden causar mareos y sueño, principalmente al comienzo del tratamiento o con el aumento de la dosis. Si usted siente mareos o sueño, no conduzca, ni utilice máquinas ni ejecute ninguna tarea que exija su atención.

3 Forma de utilizar Exelon® Parche

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

Este medicamento no puede ser aplicado a la piel de los niños.

Cuantos Exelon® Parche aplicar

IMPORTANTE: Colóquese un solo parche a la vez. Usted debe retirar el parche de Exelon® del día anterior antes de aplicar uno nuevo. No corte el parche en trozos.

Cómo comenzar el tratamiento

Su médico le dirá cual Exelon® Parche es el más adecuado para usted. El tratamiento suele empezar con Exelon® Parche 5 (4,5 mg/ 24 h). La dosis diaria usual es un Exelon® Parche 10 (9,5 mg/ 24 h)

- Se debe colocar solamente un parche a la vez y el parche se debe reemplazar por uno nuevo al cabo de 24 horas.

Su médico puede reajustar la dosis en el curso del tratamiento para satisfacer sus necesidades individuales.

Si usted no se ha aplicado Exelon® Parche por varios días, no utilice el siguiente hasta consultar con su médico.

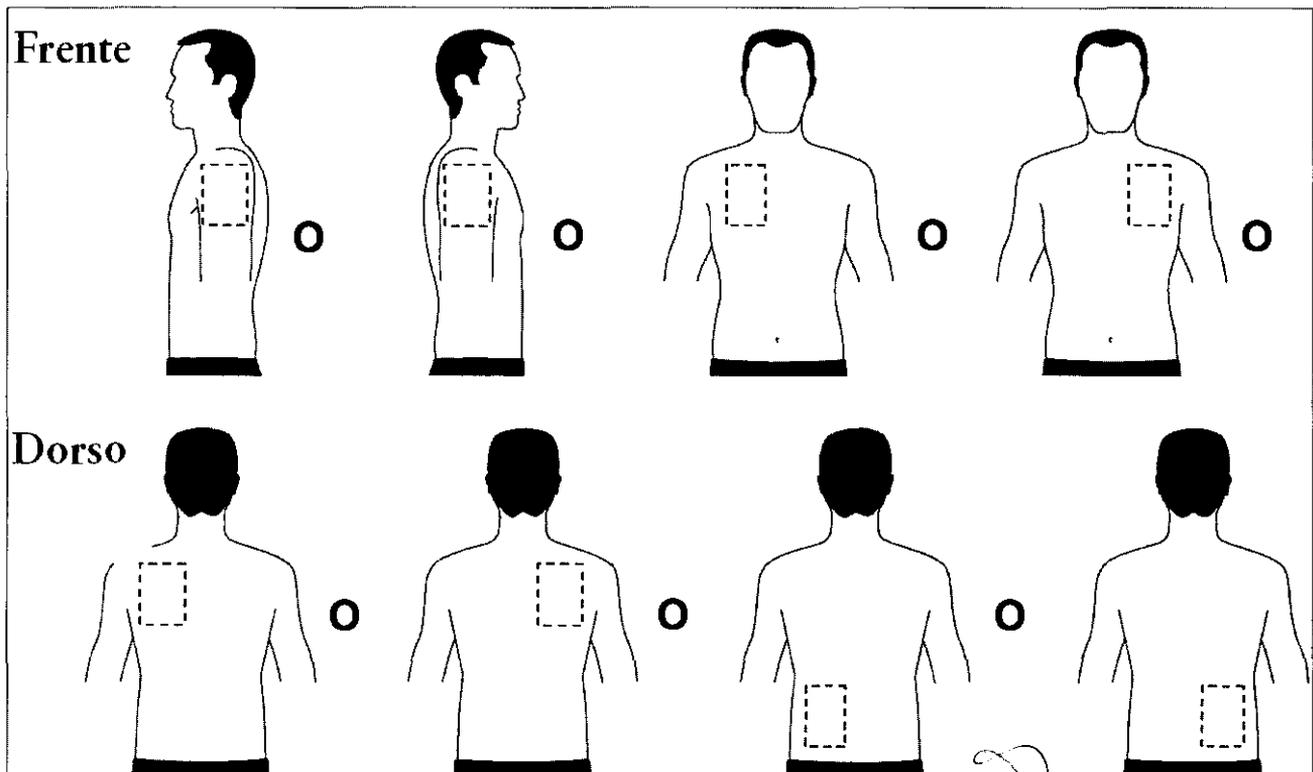
Dónde aplicar un parche de Exelon®

- Antes de aplicar Exelon® Parche, asegúrese que su piel esté:
 - limpia y seca y no tenga vello.
 - libre de polvo, aceite, humectante o loción (estos elementos pueden impedir que el parche se adhiera adecuadamente a la piel).
 - libre de heridas, sarpullido y/o irritaciones.

Por favor, retire con cuidado cualquier Exelon® Parche existente antes de colocar uno nuevo. Haberse aplicado varios parches en su cuerpo puede quedar expuesto a una cantidad excesiva de este medicamento que podría ser potencialmente peligroso.

- Aplicar UN SOLO parche por día a SOLO UNO de los siguientes lugares (como se muestra en las figuras siguientes):
 - parte superior del brazo, lado izquierdo o derecho, o
 - en el pecho, lado izquierdo o derecho, o
 - parte superior trasera, izquierda o derecha, o
 - baja de la espalda, a la izquierda o la derecha.

Evite los lugares donde el parche pueda rozar con la ropa ajustada.



Cuando cambie su parche, aplique su nuevo parche en otra zona de la piel (por ejemplo, del lado derecho del cuerpo un día, y del lado izquierdo al día siguiente). No aplique un nuevo parche en el mismo lugar antes de haber dejado transcurrir una semana como mínimo.

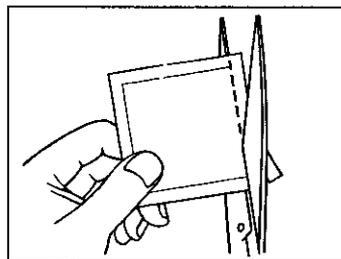
Cómo aplicar Exelon® Parche

El parche es un producto delgado, opaco y de plástico que se adhiere a la piel. Cada parche se acondiciona en un sobre sellado que lo protege hasta que usted está listo para ponérselo. Abra el sobre y extraiga el parche justo antes de su aplicación solamente.

- Cada parche se acondiciona en su propio sobre protector sellado.

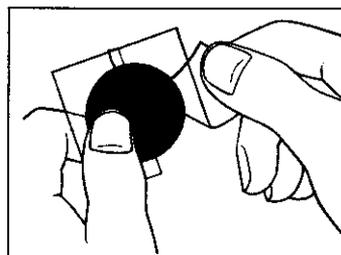
No abra el sobre hasta que usted esté listo para aplicarse el parche.

- Corte el sobre por la línea de puntos o la muesca y extraiga el parche.

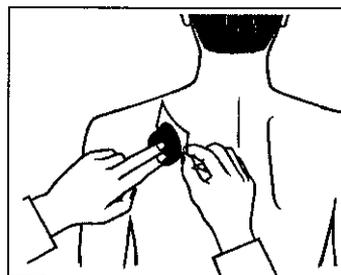


- Una membrana de protección recubre la parte adhesiva del parche.

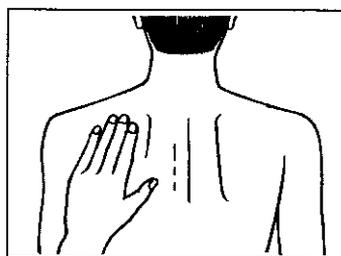
Desprenda la mitad de la membrana y no toque la parte adhesiva del parche con los dedos.



- Apoye el lado adhesivo del parche contra la parte superior o inferior de la espalda, la parte superior del brazo o el pecho y posteriormente desprenda la otra mitad de la membrana de protección.



- Luego, presione firmemente el parche con la mano hasta que los bordes se adhieran bien.



- Si le parece útil, puede escribir sobre Exelon® Parche (el día de la semana, por ejemplo) con un bolígrafo de punta fina.

Exelon® Parche debe llevarse siempre puesto hasta el momento de su reemplazo por uno nuevo. Usted puede probar a ponerse el nuevo parche en distintas zonas hasta encontrar las que resulten más cómodas y donde el parche no roce la ropa.

Cómo retirar Exelon® Parche

Tire suavemente del borde del parche hasta desprender el parche por completo de la piel.

Cómo desechar Exelon® Parche

Una vez que ha despegado el parche, dóblelo por la mitad con los lados adhesivos hacia adentro y presiónelos. Coloque el parche utilizado en su sobre original y elimínelo con cuidado fuera del alcance y de la vista de los niños. Lávese las manos con jabón y agua después de remover el parche.

¿Puede llevar puesto el parche al bañarse, nadar o tomar sol?

- El baño, la natación o la ducha no deberían dañar el parche. Si usted nada, lo puede llevar puesto debajo del traje de baño. Asegúrese de que el parche no se afloje cuando realiza dichas actividades.
- No exponga el parche a ninguna fuente de calor externo (luz solar intensa, saunas, solarium) durante largos períodos.

¿Qué hacer si Exelon® Parche se despega?

Si el parche se despega, póngase uno nuevo hasta que finalice el día y luego reemplácelo al día siguiente en el horario habitual.

Cuándo y por cuánto tiempo debe aplicarse Exelon® Parche

Para sacar provecho de este medicamento, usted debe ponerse un parche nuevo cada día. Aplicando Exelon® Parche en la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo aplicar el siguiente parche. Sólo use un Exelon® Parche a la vez y reemplácelo por uno nuevo después de 24 horas.

Dígale a la persona que lo cuida que usted utiliza parches de Exelon® y si no los ha utilizado por varios días también.

La prescripción de este medicamento necesita asesoramiento especializado antes de su inicio y una evaluación periódica de los beneficios terapéuticos. Su médico también controlará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Exelon®, consulte con su médico o farmacéutico.

Si usted aplica más Exelon® Parche de lo debido

Si usted se ha puesto más de un Exelon® Parche por accidente, retírese todos los parches de la piel y luego comuníquese a su médico. Usted puede necesitar atención médica. Las personas que han tomado una sobredosis de Exelon® por accidente experimentaron náuseas, vómitos, diarrea, un aumento de la presión arterial y alucinaciones. También es posible que el corazón lata lentamente o sobrevenga un desmayo.

Si se olvidó de aplicar Exelon® Parche

Si se da cuenta de que se olvidó de aplicarse su Exelon® Parche, póngase uno nuevo de inmediato. Se puede aplicar el próximo parche al día siguiente en el horario habitual. No aplique dos Exelon® Parches a la vez para compensar el que olvidó.

Si se deja de aplicarse Exelon® Parche

No deje de aplicarse Exelon® Parche cambie su dosis sin consultar previamente con su médico. Si usted no ha utilizado Exelon® Parche durante varios días, no utilice el parche siguiente hasta consultar con su médico.

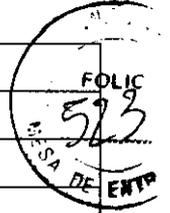
4 Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Exelon® Parche puede causar efectos secundarios, si bien no todo el mundo los padece.

No se alarme por la siguiente lista de efectos secundarios. Es posible que usted no experimente ninguno de ellos.

Los efectos secundarios tienden a ser más frecuentes al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis. Lo más probable es que estos efectos desaparezcan poco a poco a medida que su cuerpo se acostumbra al medicamento.

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, los mismos se definen a continuación:



<i>Muy comunes:</i>	afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.
<i>Comunes:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.
<i>Poco comunes:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.
<i>Raras:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.
<i>Muy raras:</i>	afectan al menos 1 de cada 10000 pacientes.
<i>No conocido:</i>	la frecuencia no puede ser estimada según la información disponible.

Efectos secundarios más comunes y comunes

Muy comunes:

- Reacciones gastrointestinales tales como náuseas (sensación de devolver), vómitos (acto de devolver).

Comunes:

- Pérdida del apetito.
- Ansiedad.
- Somnolencia.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Malestar estomacal después de las comidas.
- Dolores estomacales.
- Reacciones en la piel en los lugares de aplicación (enrojecimiento, picazón, irritación, hinchazón).
- Fatiga.
- Debilidad.
- Pérdida de peso.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

Comunes:

- Depresión.

Poco frecuentes:

- Confusión severa.
- Alucinaciones.
- Accidente cerebrovascular (pérdida de coordinación, dificultad al hablar y signos de desorden cerebral).
- Desmayos.
- Problemas con el ritmo cardíaco (latido cardíaco irregular o rápido o lento).
- Úlcera gástrica y hemorragia gastrointestinal (sangre en las heces o al vomitar).

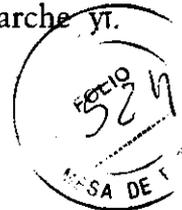
Muy raras:

- Inflamación del páncreas (se percibe como un dolor agudo en la parte superior del estómago y suele acompañarse de náuseas y vómitos).
- Ataques o convulsiones.

Frecuencia No conocida:

- Deshidratación (pérdida demasiada de líquidos).
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento de la esclerótica de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).

Si usted padece alguno de estos efectos, interrumpa el tratamiento con Exelon® Parche y comuníquese con su médico de inmediato.



Otros efectos secundarios:

Poco frecuentes:

- Agitación.
- Dificultad para dormir.
- Sudoración.
- Malestar generalizado.

Raros:

- Presión arterial alta.
- Erupción cutánea y picazón en contacto con el parche.
- Picazón.
- Erupción cutánea.
- Enrojecimiento de la piel.
- Ampollas
- Inflamación de la piel con erupción cutánea

Muy raras:

- Agravamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson o aparición de síntomas similares (como la rigidez muscular o cierta dificultad para efectuar movimientos).
- Caídas fortuitas.

Frecuencia No conocida:

- Agresión.
- Inquietud.

Si usted padece alguno de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Efectos secundarios adicionales que fueron reportados con Exelon® cápsulas o solución oral

Comunes:

- Confusión y temblores.

Poco frecuentes

- Cambios de los resultados en las pruebas de la función hepática.

Raras:

- Dolores de pecho.
- Ataque cardíaco (dolor opresivo en el pecho).
- Ulceras en el intestino.

Muy raros

- Infección de vías urinarias.
- Vómitos intensos que pueden producir la ruptura del esófago.

Asimismo póngase en contacto con su médico o farmacéutico si percibe algún efecto que no esté mencionado en este prospecto.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 sistemas terapéuticos transdérmicos, siendo estos dos últimos de "Uso exclusivo hospitalario".

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar a una temperatura menor de 25°C.

ORIGINAL

8 3 1 0



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 46.670

Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Última revisión: CDS 05/04/2011.-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.575
Ste. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL
8310



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

EXELON®
RIVASTIGMINA

Solución oral
Venta bajo Receta

Industria Francesa

FÓRMULA

Cada mL de Exelon® solución oral contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....2 mg
Excipientes: Benzoato sódico 1 mg, ácido cítrico 7 mg, citrato sódico 7,087 mg, colorante amarillo de quinoleína 0,008, agua purificada..... c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral; código ATC: N06D A03.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderadamente severa tipo Alzheimer.
Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderadamente severa asociada a la enfermedad de Parkinson

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Los cambios patológicos en la demencia de la enfermedad de Alzheimer afectan a las vías neuronales colinérgicas que se proyectan desde el prosencéfalo basal a la corteza cerebral y el hipocampo. Se sabe que estas vías intervienen en la atención, el aprendizaje y la memoria, y en otros procesos cognitivos. Se cree que la rivastigmina, un inhibidor de la butiril-colinesterasa y acetilcolinesterasa de tipo carbamato con acción selectiva en el cerebro, facilita la neurotransmisión colinérgica al retrasar la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Los datos de los estudios en animales indican que la rivastigmina aumenta selectivamente la disponibilidad de acetilcolina en la corteza del hipocampo. Por lo tanto, Exelon® puede tener un efecto beneficioso en los déficit cognitivos mediados por el sistema colinérgico asociado con la enfermedad de Alzheimer y con la enfermedad de Parkinson. Además, algunos datos sugieren que la inhibición de la colinesterasa retrasa la formación de fragmentos amiloidógenos de la proteína precursora del amiloide β (APP), y por lo tanto de las placas amiloides, una de las principales características anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer.

Rivastigmina interactúa con su enzima diana formando un complejo unido de manera covalente que inactiva temporalmente la enzima. En sujetos sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en un 40 % en las 1,5 horas siguientes a la administración. La actividad de la enzima vuelve a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitorio máximo. En voluntarios sanos, la actividad de la butirilcolinesterasa (BuChE) en el LCR fue temporariamente inhibida por rivastigmina, no difiriendo, luego de 3,6 horas, respecto del

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



valor basal. En pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), la inhibición de la acetilcolinesterasa en el LCR por la rivastigmina dependió de la dosis hasta alcanzar el nivel de 6 mg dos veces al día, la máxima dosis analizada. La inhibición de la actividad de la BuChE en el LCR de los pacientes con EA producida por la rivastigmina fue similar a la inhibición de la AchE, con un cambio respecto al basal de más de un 60% luego de 6 mg /2 veces por día. El efecto de la rivastigmina sobre la acción de la AchE y de la BuChE en el LCR, se mantuvo luego de la administración por 12 meses, tiempo máximo evaluado. Se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de inhibición de la AchE y de la BuChE logrado por rivastigmina en el LCR, y los cambios en base a las mediciones de la función cognitiva en pacientes con EA; sin embargo solamente la inhibición de la BuChE en el LCR se correlacionó en forma consistente y significativa con mejorías en las pruebas de velocidad, atención y memoria.

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de Exelon® en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se comprobó en estudios controlados con placebo. Los pacientes participantes obtuvieron una puntuación de 10 a 24 en el minexamen cognoscitivo (MMSE). Los resultados de dos estudios cruciales (pivotal) multicéntricos de 26 semanas, en los que se compararon dosis de 1-4 mg/día y de 6-12 mg/día con un placebo, así como los de un análisis conjunto de los ensayos de fase III, han confirmado que Exelon® produce una mejoría significativa en las principales esferas de la función cognitiva, el funcionamiento general y las actividades de la vida diaria, así como en la gravedad de la enfermedad. Ambos intervalos de dosis, el inferior y el superior, resultaron beneficiosos para la función cognitiva, el funcionamiento general y la gravedad de la enfermedad; además, el intervalo superior de dosis produjo un beneficio en actividades de la vida diaria.

En dichos estudios se aplicaron los siguientes criterios de valoración:

Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog): se trata de un sistema analítico, basado en el rendimiento, que evalúa las esferas cognitivas pertinentes de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, como la atención, el aprendizaje, la memoria y el lenguaje.

Impresión clínica del cambio basada en la entrevista del paciente y en la información del cuidador (CIBIC-Plus): se trata de una evaluación en la que el médico asigna una puntuación al cambio global del paciente en las esferas cognitiva, funcional y conductual, tomando en consideración la información del paciente y del cuidador, por separado.

Escala de deterioro progresivo (PDS): se trata de una evaluación, puntuada por el cuidador, de la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades diarias tales como ir al baño, lavarse, comer, efectuar tareas domésticas o hacer las compras.

Los resultados de los estudios indican que el fármaco comienza a ser eficaz a las 12 semanas y sigue siendo eficaz al cabo de seis meses de tratamiento. Los pacientes que recibieron 6 a 12 mg de rivastigmina experimentaron mejorías en la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y el funcionamiento general; los del grupo placebo, en cambio, sintieron un deterioro. Los efectos de Exelon® en dichas variables (por ejemplo, cinco puntos de diferencia con respecto al placebo en la ADAS-Cog a la vigésimosexta semana) indican un retraso de por lo menos seis meses en la tasa de deterioro.

Los análisis efectuados para identificar mejorías en las pruebas secundarias y los síntomas de la ADAS-Cog y de la CIBIC-Plus en los pacientes tratados con Exelon®, respectivamente, revelaron que todas las pruebas secundarias de la ADAS-Cog (praxis ideacional, orientación, instrucciones para realizar las pruebas, rememoración de palabras, capacidad de expresión y reconocimiento de palabras) y todos los elementos de la CIBIC-Plus, salvo la ansiedad,



mejoraban de manera significativa con 6-12 mg de Exelon® a la vigésimo sexta semana. Los elementos que mejoraron en por lo menos un 15 % más de pacientes que completaron el tratamiento con Exelon® que en los del grupo placebo fueron la rememoración de palabras, el funcionamiento, la agitación, la emotividad exacerbada o el llanto, los delirios, las alucinaciones, las actividades sin propósito e inapropiadas y las amenazas o la violencia física.

Estudios clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ha quedado demostrada en un estudio multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo, así como en la fase extendida del mismo, sin ciego, de 24 semanas de duración. Los pacientes que participaron en dicho estudio obtuvieron puntuaciones de entre 10 y 24 en el minexamen cognoscitivo (MMSE). Se comprobó la eficacia del producto mediante la utilización de dos escalas independientes a intervalos regulares durante el período terapéutico de seis meses (como se indica en la tabla 1): la ADAS-cog, una variable de la función cognitiva, y el ADCS-CGIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión global del cambio por parte del investigador), una variable general.

Tabla 1

Demencia asociada con la enfermedad de Parkinson	ADAS-cog Exelon®	Placebo	ADCS-CGIC Exelon®	Placebo
Población IT + CRA	(n = 329)	(n=161)	(n = 329)	(n = 165)
Media al inicio ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor de p	<0,001 ¹		0,007 ²	
Población IT + UOC	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Media al inicio ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor de p	< 0,001 ¹		< 0,001 ²	

¹ ANCOVA (análisis de la covariancia), con el tratamiento y el país como factores y la escala ADAS-cog inicial como covariancia.

² Media de los datos mostrada por conveniencia, análisis por categorías realizado aplicando la prueba de van Elteren.

IT: Intención de tratar; CRA: casos recuperados de abandono (para la evaluación de la eficacia); UOC: última observación considerada; DE: desviación estándar; n/a: no se aplica.

Farmacocinética

Absorción: Rivastigmina es absorbida de modo rápido y completo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1 hora. Como consecuencia de la interacción de la droga con su enzima destinataria, el incremento de la biodisponibilidad es aproximadamente 1,5 veces mayor al esperado de acuerdo con el aumento de la dosis. La



biodisponibilidad absoluta a continuación de una dosis de 3 mg es de alrededor del 36%. La administración de rivastigmina solución oral con el alimento demora la absorción ($t_{m\acute{a}x}$) en 74 min y reduce la $C_{m\acute{a}x}$ en 43% e incrementa la AUC en aproximadamente el 9%.

Distribución: Rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (en aproximadamente el 40%). Rivastigmina se distribuye equitativamente entre sangre y plasma con una relación de partición sangre / plasma de 0,9 a concentraciones de 1 a 400 ng / mL. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones máximas en 1 a 4 horas, y con una relación de las ABC del líquido cefalorraquídeo / plasma de 40%. Rivastigmina presenta un volumen de distribución aparente después de una dosis intravenosa de 1,8 a 2,7 L / Kg.

Metabolismo: Rivastigmina es metabolizada de manera rápida y extensa (la vida media en plasma es de aproximadamente 1 hora), principalmente por vía de la hidrólisis al metabolito decarbamilado, mediada por la colinesterasa. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). De acuerdo con las evidencias de estudios *in vitro* y en animales, se hallan mínimamente involucradas en la metabolización de la rivastigmina las principales isoenzimas del citocromo P450. Coherente con estas observaciones es la ausencia en seres humanos de interacciones farmacológicas en relación con el citocromo P450.

Excreción: En orina no se encuentra rivastigmina inalterada; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Luego de la administración de ^{14}C -Rivastigmina, la eliminación renal fue rápida y esencialmente completa (>90%) en el término de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por las heces. No hay acumulación de Rivastigmina o del metabolito decarbamilado en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

Poblaciones especiales

Ancianos

En un estudio para evaluar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de 1 y 2,5 mg de rivastigmina oral, las concentraciones plasmáticas de rivastigmina tendieron a ser mayores en los ancianos (n=24, edad 61-71 años) en comparación con sujetos jóvenes (n=24, con edades entre 19-40 años) después de la dosis de 1 mg. Esta diferencia fue más pronunciada con la dosis más alta (2,5 mg) en la que las concentraciones de rivastigmina en plasma fueron 30% mayores en los ancianos que en sujetos jóvenes. Los niveles plasmáticos del metabolito fenólico decarbamilado no se vieron afectados considerablemente por la edad [96]. Los estudios en pacientes de Alzheimer con edades entre los 50 y 92 años, sin embargo, no mostraron cambios en la biodisponibilidad de rivastigmina con la edad.

Insuficiencia renal

Los niveles plasmáticos de rivastigmina no difieren significativamente entre pacientes con insuficiencia renal grave (n=10, tasa de filtración glomerular (TFG) <10 mL/minuto) y los sujetos control (n=10, TFG ≥60 mL/min) dada una dosis oral única de 3 mg. La depuración de rivastigmina fue de 4,8 L / min y 6.9 L / min en los pacientes y sujetos sanos, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal moderada (n=8, TFG=10-50 mL/min), las concentraciones plasmáticas máximas de rivastigmina se incrementaron en casi 2,5 veces y los niveles plasmáticos globales (ABC) del metabolito fenólico decarbamilado se incrementaron en aproximadamente un 50%. La depuración de rivastigmina fue de 1,7 L/min. La razón de esta discrepancia entre pacientes con insuficiencia renal severa y moderada es poco clara (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINITRACION", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática

Tras la administración oral, la C_{max} de rivastigmina fue aproximadamente 60% mayor y el ABC más de dos veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada en comparación con sujetos sanos. Después de una dosis única de 3 mg o múltiples de 6 mg dos veces al día, la depuración oral media de rivastigmina fue de aproximadamente 60-65% más bajos en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=7, puntuación de Child-Pugh 5-6) y moderada (n=3, puntuación de Child-Pugh 7-9) (n=10, demostrados por biopsia) que en sujetos sanos (n=10). Estos cambios farmacocinéticos no tuvieron efecto sobre la incidencia y gravedad de los efectos adversos (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINITRACION", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad aguda

Los valores estimados de dosis letal media (LD_{50}) 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 media (LD_{50}) 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 efectuados en ratas, ratones, perros, cerdos enanos y monos (con dosis máximas de 3,8 mg; 6,3 mg; 2,5 mg; 6,0 mg y 6,3 mg de base/Kg/día, respectivamente) proporcionaron indicios de una estimulación colinérgica de los sistemas nervioso central y periférico. La tolerabilidad vitalicia de los animales a la rivastigmina variaba según la especie; la canina era la más sensible. No se observaron efectos tóxicos en órganos, ni tampoco alteraciones clínicas patológicas en ninguna de las especies, si bien los efectos gastrointestinales se acentuaban en los perros.

Mutagenia

Rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, y daño primario del ADN *in vitro*. En los ensayos de aberraciones cromosómicas *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 clastógena en la prueba más importante de prueba de micronúcleo que evaluó daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fuesen falsos positivos.

Carcinogenia

No se encontraron indicios de carcinogénesis en estudios realizados por vía oral y tópica en ratones y en un estudio por vía oral en ratas a la dosis máxima tolerada. La exposición a rivastigmina y su principal metabolito fue aproximadamente equivalente a la exposición humana con la mayor dosis de rivastigmina cápsulas y parches .

Toxicidad en el sistema reproductor

Los estudios por vía oral en ratas y conejas grávidas con dosis de hasta 2,3 mg de base/Kg/día no arrojaron indicios de que la rivastigmina sea teratógena. Tampoco hubo indicios de que la rivastigmina ejerza efectos tóxicos en la fertilidad, la función reproductora o el crecimiento y el desarrollo, tanto en el útero como en el período posnatal, en dosis de hasta 1,1 mg de base/Kg/día.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN



El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados.

Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar este disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta.

Exelon[®] se administrará dos veces al día, con el desayuno y la cena.

La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Exelon[®] solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Para mejorar el sabor, Exelon[®] solución oral puede mezclarse con un pequeño vaso de jugo de frutas o de bebida gaseosa y consumirse en un breve espacio de tiempo. Exelon[®] solución oral y Exelon[®] cápsulas pueden intercambiarse en dosis equivalentes. Hay que lavar la jeringa con agua después de usarla y dejarla secar entre una administración y otra.

Dosis inicial: 1,5 mg dos veces al día. Los pacientes con sensibilidad conocida a los efectos de drogas colinérgicas podrán comenzar con una dosis de 1 mg dos veces al día.

Ajuste de la dosis: La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces por día. Si se tolera bien un mínimo de 2 semanas de tratamiento con esta dosis, ella puede ser aumentada a 3 mg dos veces por día. Los incrementos consecutivos a 4,5 mg, y más tarde a 6 mg dos veces por día, deben basarse asimismo en la tolerancia de las dosis previamente administradas y pueden considerarse después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento con cada dosis precedente.

Si aparecen efectos adversos (náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida de apetito) o disminución de peso, pueden omitirse una o más dosis. Si el efecto adverso persiste, la dosis diaria puede reducirse a la dosis previa bien tolerada.

Dosis de mantenimiento: 1,5 mg a 6,0 mg dos veces por día. Se obtendrá el mayor beneficio mediante el tratamiento de los pacientes con la máxima dosis que ellos toleren bien.

El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de la colinesterasa debe reevaluarse luego de un período prudencial. La discontinuación debe considerarse cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de la colinesterasa.

Dosis máxima recomendada: 6 mg dos veces al día

Reiniciación de la terapia: la incidencia y severidad de los eventos adversos generalmente aumentan con dosis elevadas.

Si el tratamiento fuera interrumpido por varios días, al reiniciarse el mismo deberá hacerse con la mínima dosis, debiéndose titularse como se describe arriba.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos Niños y adolescentes (menores de 18 años): No se ha estudiado la utilización en niños y por lo tanto no se recomienda su uso.

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, debido al aumento de la exposición en la insuficiencia renal moderada y en la insuficiencia hepática leve a moderada, deben seguirse estrechamente las recomendaciones posológicas en cuanto a los ajustes de dosis según la tolerabilidad individual, dado que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más eventos

adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados; sin embargo, Exelon® cápsulas puede utilizarse en esta población de pacientes siempre y cuando se ejerza una vigilancia estrecha (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES Poblaciones Especiales", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").



CONTRAINDICACIONES

Exelon® se halla contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a rivastigmina o a otros derivados del carbamato, o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula (ver "FORMULA").

ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer no debieran ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

El tratamiento siempre debe iniciarse con una dosis de 1,5 mg dos veces al día y ajustarse la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento ideal para el paciente. Si el tratamiento se interrumpe durante más de varios días, debe reiniciarse con la dosis mínima diaria para reducir la posibilidad de reacciones adversas (por ejemplo, vómitos severos) (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINITRACION").

Pueden ocurrir trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea al iniciar el tratamiento y/o aumentar la dosis; los mismos pueden responder a una reducción de la dosis. En otros casos, se ha discontinuado el uso de Exelon®. Los pacientes que presentan signos o síntomas de deshidratación como consecuencia de vómitos prolongados o diarrea pueden ser manejados con líquidos I.V. y reducción de dosis o discontinuación si se reconoce y trata a tiempo. La deshidratación puede estar asociada con resultados graves (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina. El peso del paciente debe ser monitoreado durante el tratamiento con Exelon®.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 Kg pueden experimentar más eventos adversos y tener más probabilidades de discontinuación debido a eventos adversos.

Tal como sucede en el caso de otros colinomiméticos se debe tener precaución cuando se emplea Exelon® en pacientes con *enfermedad del nódulo sinusal* o *defectos en la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular)*.

La estimulación colinérgica puede causar secreción gástrica aumentada y puede exacerbar la *obstrucción urinaria* y las *crisis convulsivas*. Se recomienda precaución en los pacientes predispuestos a tales condiciones.

Al igual que con otros colinomiméticos, Exelon® debe emplearse con precaución en pacientes con historia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar los síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que han sido tratados con Exelon® cápsulas se ha observado empeoramiento de los síntomas parkinsonianos, en especial el temblor.

Uno de los excipientes de Exelon® solución oral es benzoato de sodio. El ácido benzoico es un irritante leve de la piel, ojos y membrana mucosa.

Poblaciones especiales

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL
8310



Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más eventos adversos. Deben seguirse estrechamente las recomendaciones posológicas para titular de acuerdo a la tolerancia individual (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados; sin embargo, puede utilizarse Exelon® cápsulas en esta población de pacientes siempre y cuando se ejerza una estrecha vigilancia .

PRECAUCIONES

Exelon® se utilizará con precaución en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal o defectos en la conducción cardíaca, úlcera gastroduodenal, enfermedades respiratorias, obstrucción urinaria o crisis convulsivas.

Interacciones: Rivastigmina se metaboliza principalmente mediante hidrólisis por esterasas, por lo cual es mínima la vía de isoenzimas del citocromo P450. Debido a esto la interacción farmacocinética con otras drogas es mínima.

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

En pacientes con Enfermedad de Alzheimer que toman rivastigmina concomitantemente con medicaciones prescriptas como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales cálcicos, drogas inotrópicas, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiacepinas, y antihistamínicos, no están asociados con alteraciones cinéticas de rivastigmina o un aumento de riesgo de efectos adversos clínicamente relevantes.

En vista de sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debería ser dada concomitantemente con otras drogas colinomiméticas y podría interferir con la actividad de medicaciones anticolinérgicas.

Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exagerar los efectos de relajantes musculares tipo succinilcolina durante la anestesia. Exelon® debe interrumpirse antes de una anestesia.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

La seguridad de Exelon® en mujeres embarazadas no ha sido establecida aún. Únicamente se tratarán con Exelon® las mujeres embarazadas, cuando el médico considere que el potencial beneficioso es mayor con respecto al riesgo para el feto.

Lactancia:

En animales, rivastigmina y/o sus metabolitos se transfirieron a la leche . No se sabe si Exelon® es excretado en la leche humana. Los pacientes que estén tratados con Exelon® no deben amamantar.

Uso en pacientes con trastornos renales o hepáticos: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con trastornos renales o hepáticos.

Efectos en pacientes que manejan o usan máquinas

La enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de

utilizar maquinaria. Rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, en pacientes con demencia tratados con Exelon[®], la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja debe ser evaluada en forma rutinaria por el médico tratante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son las gastrointestinales, que incluyen náuseas (38%), y vómitos (23%). En los estudios clínicos, se ha observado que las mujeres son más susceptibles a padecer reacciones adversas gastrointestinales y pérdida de peso.

Las reacciones adversas están ordenadas en base a la frecuencia en base al siguiente esquema: *muy frecuentes*: ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *infrecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10000$) incluyendo reportes de casos aislados.

Tabla 2 Reacciones adversas acumuladas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon[®] cápsulas o solución oral

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Infección urinaria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación, confusión, ansiedad.

Poco frecuente: Insomnio, depresión.

Muy rara: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareos.

Frecuente: Cefalea, somnolencia, temblores.

Poco frecuente: Síncope.

Rara: Convulsiones.

Trastornos cardíacos

Rara: Angina de pecho, infarto de miocardio.

Muy rara: Arritmia cardíaca (por ejemplo, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia).

Trastornos vasculares

Muy rara: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito.

Frecuente: Dolor abdominal y dispepsia.

Rara: Úlceras gástricas y duodenales.

Muy rara: Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Hiperhidrosis.

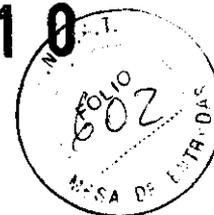
Rara: Exantema, prurito.



Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración
Frecuente: Fatiga y astenia, decaimiento.
Poco frecuente: Caídas.
Pruebas complementarias
Frecuente: Pérdida de peso.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en estudios clínicos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® cápsulas duras

Reacciones adversas	Estudio B 23	Estudio B 2311		
	15	Exelon® cápsulas n (%)	Exelon® cápsulas n (%)	Placebo n (%)
Número total de pacientes estudiados	294 (100)	362 (100)	179 (100)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Frecuentes: Pérdida de apetito	14 (4,8)	28 (7,7)	8 (4,5)	
Frecuentes: Deshidratación	2 (0,7)	8 (2,2)	2 (1,1)	
Trastornos psiquiátricos				
Frecuentes: Ansiedad	13 (4,4)	11 (3,0)	1 (0,6)	
Frecuentes: Insomnio	7 (2,4)	10 (2,8)	4 (2,2)	
Frecuentes: Agitación	1 (0,3)	10 (2,8)	3 (1,7)	
Trastornos del sistema nervioso				
Muy frecuentes: Temblor	67 (22,8)	37 (10,2)	7 (3,9)	
Frecuentes: Mareo	24 (8,2)	20 (5,5)	2 (1,1)	
Frecuentes: Somnolencia	18 (6,1)	13 (3,6)	5 (2,8)	
Frecuentes: Cefalea	12 (4,1)	15 (4,1)	5 (2,8)	
Frecuentes: Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson	*	12 (3,3)	2 (1,1)	
Frecuentes: Bradicinesia	9 (3,1)	9 (2,5)	3 (1,7)	
Frecuentes: Discinesia	10 (3,4)	5 (1,4)	1 (0,6)	
Frecuentes: Rigidez en rueda dentada	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Frecuentes: Hipocinesia	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Infrecuentes: Distonía	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,6)	
Trastornos cardíacos				
Frecuentes: Bradicardia	2 (0,7)	5 (1,4)	1 (0,6)	
	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	



Infrecuentes:	Fibrilación auricular			
Infrecuentes:	Bloqueo auriculoventricular	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
Trastornos gastrointestinales				
Muy frecuentes:	Náuseas	113 (38,4)	105 (29,0)	20 (11,2)
Muy frecuentes:	Vómitos	38 (12,9)	60 (16,6)	3 (1,7)
Frecuentes:	Diarrea	24 (8,2)	26 (7,2)	8 (4,5)
Frecuentes:	Dolor abdominal y dispepsia	12 (4,1)	15 (4,1)	1 (0,6)
Frecuentes:	Hipersecreción salivar	6 (2,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastornos cutáneos y subcutáneos				
Frecuentes:	Aumento de la transpiración.	6 (2,0)	8 (2,2)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Muy frecuente	Caídas	29 (9,9)	21 (5,8)	11 (6,1)
Frecuentes:	Fatiga	16 (5,4)	14 (3,9)	5 (2,8)
	Astenia	11 (3,7)	6 (1,7)	2 (1,1)
Frecuentes:	Trastornos de la marcha	0 (0,0)	6 (1,7)	0 (0,0)

* En el Estudio 2315 el empeoramiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó por medio de los acontecimientos adversos previamente identificados que se notificaron (temblor, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, caídas), cada uno de ellos enumerado con sus frecuencias correspondientes.

Durante un estudio prospectivo de 76 semanas sin enmascaramiento en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon cápsulas se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales: hipertensión arterial, hipotensión arterial (frecuente).

En un estudio clínico en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon parches se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: agitación, depresión (frecuente).

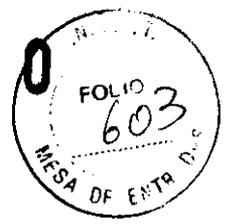
Otras reacciones adversas de informes post-comercialización espontáneos

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han identificado con Exelon® cápsulas basado en los informes post-comercialización espontáneos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia.

Trastornos metabólicos y nutricionales
Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos
Agresión, inquietud.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Trastornos cardíacos
Síndrome del seno enfermo.

Trastornos hepatobiliares
Hepatitis.

Otras reacciones adversas que se han reportado con Exelon® Parche

Poco frecuentes: accidente cerebrovascular, síndrome confusional agudo (“delirium”).

Raramente reportadas: eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

Información de estudios clínicos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La Tabla 3 compendia el número y el porcentaje de pacientes del mismo estudio que padecieron acontecimientos previamente especificados, probablemente como reflejo de un agravamiento de la enfermedad de Parkinson.

Tabla 3 Eventos previamente especificados que pueden reflejar un agravamiento de la enfermedad de Parkinson en los pacientes con demencia asociada a dicha enfermedad. (Estudio B2311)

	Exelon® n (%)	Placebo n (%)
Número total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con eventos adversos previamente especificados	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caída	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (agravamiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastorno del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonía	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Trastorno del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Rigidez osteomuscular	3 (0,8)	0
Escalofríos	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

SOBREDOSIFICACIÓN

La mayoría de los accidentes por sobredosis no están asociados con signos y síntomas clínicos. Cuando éstos ocurren, incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión y alucinaciones. Debido a los conocidos efectos vagotónicos de los inhibidores de la colinesterasa, puede también ocurrir bradicardia y/o síncope. Hubo un caso que ha ingerido 46 mg, que se recuperó totalmente a las 24 horas con tratamiento conservador.

Tratamiento: Como rivastigmina tiene una vida media en plasma de 1 hora, y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de alrededor de 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosis asintomática la dosis de Exelon® no sea administrada las siguientes 24 horas. En sobredosis acompañada de severas náuseas y vómitos el uso de antieméticos sería considerado. Se administrará tratamiento sintomático si ocurren otros acontecimientos adversos, según proceda.

En caso de sobredosis masiva puede usarse la atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg / Kg de sulfato de atropina por vía IV, basándose las dosis siguientes en la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.

Si usted tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No se lo dé a otra persona o use para cualquier otra enfermedad.

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

- 1 Qué es Exelon® y para qué se utiliza
- 2 Antes de tomar Exelon®
- 3 Cómo tomar Exelon®
- 4 Posibles efectos adversos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



1 Qué Exelon® y para qué se utiliza

Qué es Exelon®

Exelon® pertenece a un grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa.

Para que se utiliza Exelon®

Se utiliza para el tratamiento de trastornos de la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

2 Antes de tomar Exelon®

Siga escrupulosamente las indicaciones que le han dado el médico o el farmacéutico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

Lea la siguiente información antes de tomar Exelon®.

No tome Exelon®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a rivastigmina (el principio activo de Exelon®) o a cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente;
- Si usted ha padecido reacciones alérgicas a un medicamento similar alguna vez.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico antes de tomar Exelon®.

Tenga especial cuidado con Exelon®

- Si tiene reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos y diarrea. Usted puede deshidratarse (pérdida excesiva de líquidos) en caso de vómitos o diarrea prolongada.
- Si usted sufre o ha sufrido de latidos irregulares del corazón.
- Si usted sufre o ha sufrido de úlcera estomacal activa.
- Si usted sufre o ha sufrido de dificultad para orinar.
- Si usted sufre o ha sufrido de epilépticas (convulsiones)
- Si usted sufre o ha sufrido de asma o enfermedad respiratoria grave.
- Si usted sufre de temblores.
- Si usted tiene bajo peso corporal (menos de 50 Kg).
- Si tiene problemas renales o hepáticos.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, su médico quizás deba realizarle controles frecuentes de su estado de salud durante el tratamiento con este medicamento.

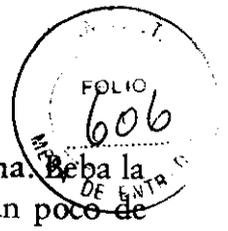
Si usted no ha tomado Exelon® durante varios días, no tome la dosis siguiente hasta que haya hablado con su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta.

Exelon® no se debe administrar con otros medicamentos similares (agentes colinomiméticos) o con medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, medicamentos utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales o para prevenir el mareo).

Si usted debe ser objeto de una intervención quirúrgica durante el tratamiento con Exelon®, diga a su médico que usted toma Exelon® antes de que le administren cualquier anestésico, pues Exelon® puede potenciar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.



Toma de Exelon® con los alimentos y las bebidas

Usted debe tomar Exelon® dos veces al día, una vez con el desayuno y otra con la cena. Beba la solución oral de Exelon® directamente de la jeringuilla o mezcle la solución con un poco de agua, jugo de fruta frío o bebida gaseosa dentro de un vaso. Revuelva y beba toda la mezcla de inmediato.

Ancianos (de 65 años o más) Los pacientes de edad avanzada pueden tomar Exelon®.

Niños y adolescentes

El uso de Exelon® no ha sido estudiado en niños y por eso Exelon® no debe usarse en esta población.

Embarazo y Lactancia

En caso de embarazo, se han de sopesar las ventajas de Exelon® frente a los posibles riesgos para el feto.

Dígale a su médico si usted está embarazada o tiene previsto estarlo.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el embarazo.

Las madres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento con Exelon®.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante la lactancia.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

El médico decidirá si la enfermedad que usted padece le permitirá conducir vehículos u operar máquinas sin peligro. Exelon® puede causar mareos y somnolencia, principalmente al comienzo del tratamiento o con el aumento de la dosis. Por consiguiente, aguarde a conocer los efectos del fármaco antes de emprender tales actividades. Si se siente mareado o somnoliento, no conduzca o utilice maquinarias, ni realice otras tareas que requieran de su atención.

Información sobre uno de los excipientes de Exelon®

Uno de los excipientes de la solución oral de Exelon® es el benzoato de sodio. El ácido benzoico (del que deriva el benzoato) irrita ligeramente la piel, los ojos y las mucosas.

3 Cómo tomar Exelon®

Siga al pie de la letra las instrucciones que le han dado su médico. No exceda la dosis recomendada.

Cuánto Exelon® tomar

Su médico le indicará la dosis de Exelon® que usted debe tomar; primero la dosis será pequeña y luego quizás aumente gradualmente, según como usted responda al tratamiento. La dosis máxima es de 6 mg dos veces al día.

Cuándo tomar Exelon®

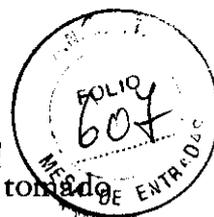
Usted debe tomar Exelon® dos veces al día, una vez con el desayuno y otra con la cena. De este modo tomando Exelon® cada día en el mismo horario, lo ayudará a recordar cuando debe tomar su medicamento.

Cómo tomar Exelon®

Ingiera las cápsulas enteras con un poco de líquido, sin abrirlas ni aplastarlas.

Por cuánto tiempo tomar Exelon®

Para sacar provecho del medicamento usted debe tomarlo todos los días.



Diga a la persona que lo cuida que usted toma Exelon® y también dígame si usted no ha tomado Exelon® durante varios días.

La prescripción de este medicamento requiere asesoramiento experto antes de iniciar el tratamiento, así como un control asiduo del beneficio terapéutico. El médico también le controlará el peso durante el tratamiento con Exelon®.

Si Ud. tiene preguntas de cuanto tiempo debe tomar Exelon®, consulte con su médico o farmacéutico.

Qué hacer en caso de exceso de Exelon®

Comuníquese al médico si usted ha tomado accidentalmente más Exelon® de lo indicado. Es posible que usted necesite atención médica. Las personas que han tomado una sobredosis de Exelon® por accidente experimentaron náuseas, vómitos, diarrea, un aumento de la presión arterial y alucinaciones. También se han observado desaceleraciones del ritmo cardíaco y desvanecimientos.

Qué hacer en caso de olvido de Exelon®

Si usted se ha olvidado de tomar una dosis, aguarde y tome la próxima dosis en el momento debido. No duplique la dosis de Exelon® para compensar la dosis faltante.

Si usted deja de tomar Exelon®

No deje de tomar Exelon® o cambiar la dosis sin consultar con su médico.

Si usted no ha tomado Exelon® durante varios días, no tome la siguiente dosis hasta que haya hablado con su médico.

4 Posibles efectos secundarios

Exelon® puede producir efectos secundarios como todos los medicamentos, si bien no todo el mundo los padece.

No debe alarmarse por la siguiente lista de efectos secundarios. Es posible que usted no experimente ninguno de ellos.

Los efectos secundarios tienden a ser más frecuentes al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis. Lo más probable es que estos efectos desaparezcan poco a poco a medida que su cuerpo se acostumbra al medicamento.

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, los mismos se definen a continuación:

<i>Muy comunes:</i>	afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
<i>Comunes:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
<i>Poco comunes:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
<i>Raras:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes
<i>Muy raras:</i>	afectan al menos 1 de cada 10000 pacientes
<i>No conocido:</i>	la frecuencia no puede ser estimada según la información disponible

Efectos secundarios más comunes y comunes

Muy comunes

- Reacciones gastrointestinales tales como náuseas (sensación de devolver), vómitos (acto de devolver), diarrea, pérdida de apetito y mareos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

8310



Comunes

- Agitación.
- Confusión.
- Ansiedad.
- Dolor de cabeza.
- Somnolencia.
- Temblores.
- Dolores estomacales.
- Malestar estomacal.
- Debilidad.
- Fatiga.
- Transpiración, malestar general.
- Pérdida de peso.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

Poco frecuentes:

- Depresión.
- Desmayo.

Raras:

- Convulsiones.
- Dolores de pecho.
- Ulceras de estómago o de duodeno.
- Dolor torácico punzante.

Muy raras:

- Alucinaciones.
- Anomalías en el ritmo cardíaco (que se acelera o desacelera).
- Hemorragias gastrointestinales (sangre en las heces o el vómito).
- Inflamación del páncreas (se percibe como un dolor agudo en la parte superior del estómago y suele acompañarse de náuseas y vómitos).
- Vómitos intensos que pueden producir la ruptura del esófago.

Frecuencia No conocida:

- Deshidratación (pérdida demasiada de líquidos).
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento de la esclerótica de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).

Si usted padece alguno de estos efectos, interrumpa el tratamiento con Exelon® y comuníquese con su médico de inmediato.

Otros efectos secundarios:

Poco frecuentes

- Dificultad para dormir.
- Cambios de los resultados en las pruebas de la función hepática.

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.575
de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

8 3 1 0



- Caídas fortuitas.

Raros

- Erupción cutánea.
- Picazón.

Muy raros

- Presión arterial alta.
- Infección de vías urinarias.
- Agravamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson o aparición de síntomas similares (como la rigidez muscular o cierta dificultad para efectuar movimientos).

Frecuencia No conocida:

- Agresión.
- Inquietud.

Si usted padece alguno de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

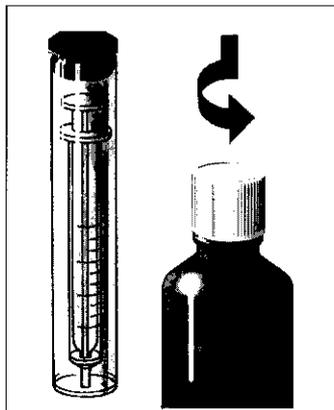
Efectos secundarios adicionales que fueron reportados con Exelon® Parches

Poco frecuentes

- Accidente cerebrovascular (pérdida de coordinación, dificultad al hablar y signos de desorden cerebral).
- Confusión severa.

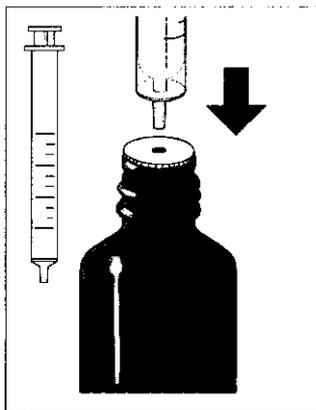
Asimismo póngase en contacto con su médico o farmacéutico si percibe algún efecto que no esté mencionado en este prospecto.

Instrucciones de uso: Exelon® solución oral

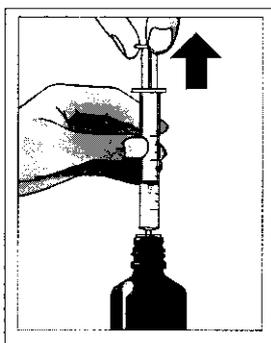


1. Extraiga la jeringuilla dosificadora de su estuche protector. Ejerza presión sobre la tapa a prueba de niños y gírela hacia la izquierda para abrir el frasco.

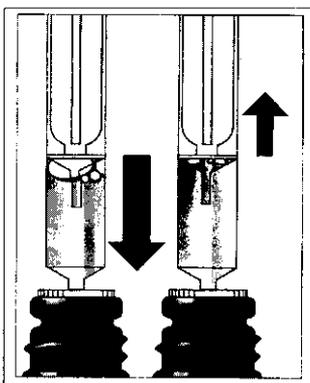
Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Ste. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



2. Inserte la punta de la jeringuilla en el orificio del tapón blanco.



3. Extraiga el volumen prescrito de solución oral de Exelon® del frasco.

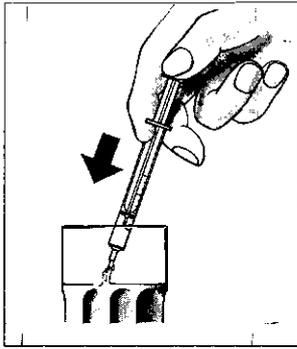


4. Antes de retirar la jeringuilla con la dosis prescrita del frasco, expulse todas las burbujas grandes haciendo subir y bajar el émbolo varias veces. La presencia de unas pocas burbujas pequeñas carece de importancia y no afecta a la dosis en modo alguno.

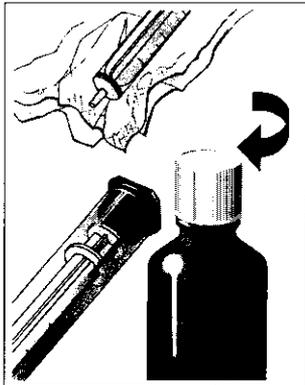
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
30-Directora Técnica M.N. 15.575
de Asuntos Regulatorios
Apoderada



5. Beba la solución oral de Exelon® directamente de la jeringuilla o mezcle la solución con un poco de agua, jugo de fruta frío o bebida gaseosa en un vaso. Revuelva y beba toda la mezcla de inmediato.



6. Una vez utilizada la jeringuilla, límpiela por fuera con un paño limpio y guárdela nuevamente en su estuche protector. Cierre el frasco con la tapa a prueba de niños.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Presentaciones Envases conteniendo 30, 45, 60, 90 y 120 mL de solución oral.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- No use Exelon® después de la fecha de vencimiento que se muestra en el envase.
- Conservar a menos de 30 °C, en posición vertical.
- No congelar.
- Mantenga Exelon® en lugar seguro.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 46.670
Elaborado en: Novartis Pharma S.A., Avenue du Champs de Mars, Orleans 45072, Francia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Última revisión: CDS 05/04/2011.-

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.5
Gte. de Asuntos Regulatorio
Apoderada