



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN Nº **3763**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021917-09-5 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: CAPSULAS 0,5mg - 1mg - 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg; SOLUCION ORAL 2mg; PARCHE TRANSDERMAL 5cm<sup>2</sup> (9mg) - 10 cm<sup>2</sup> (18mg), aprobada por Certificado Nº 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 las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN Nº

**3763**

Que a fojas 390 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: CAPSULAS 0,5mg - 1mg - 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg; SOLUCION ORAL 2mg; PARCHE TRANSDERMAL 5cm<sup>2</sup> (9mg) - 10 cm<sup>2</sup> (18mg), aprobada por Certificado N° 46.670 y Disposición N° 6392/97, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 93 a 134 (Cápsulas), 135 a 182 (Solución oral) y 183 a 224 (Parche Transdermal).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6392/97 los prospectos autorizados por las fojas 93 a 106 (Cápsulas), 135 a 150 (Solución oral) y 183 a 196 (Parche transdermal), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN Nº 3763

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; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021917-09-5

DISPOSICION N°

3763

js

DR CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 3763 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: CAPSULAS 0,5mg – 1mg – 1,5mg – 3mg – 4,5mg – 6mg; SOLUCION ORAL 2mg; PARCHE TRANSDERMAL 5cm<sup>2</sup> (9mg) - 10 cm<sup>2</sup> (18mg).-

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° 1335/09.-	Prospectos de fs. 93 a 134, corresponde desglosar de fs. 93 a 106 (Cápsulas).- Prospectos de fs. 135 a 182, corresponde desglosar de fs. 135 a 150 (Solución oral).- Prospectos de fs.183 a 224, corresponde desglosar de fs. 183 a 196 (Parche Transdermal).-



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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 N° 46.670 en la Ciudad


de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010  
**06 JUL 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-021917-09-5

DISPOSICIÓN N°

js

3763



DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

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, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 1 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....1 mg  
 Excipientes: sílica coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina..... c.s.

Cada cápsula de Exelon® 1,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....1,5 mg  
 Excipientes: sílica coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 3 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....3 mg  
 Excipientes: sílica coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina .....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 4,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....4,5 mg  
 Excipientes: sílica coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.....c.s.

Cada cápsula de Exelon® 6 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....6 mg  
 Excipientes: sílica coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.....c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la colinesterasa cerebroselectivo. Código ATC N06DA03.

**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<sup>®</sup> 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  $\beta$  (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<sup>®</sup> 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 miniexamen 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<sup>®</sup> 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.

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

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 miniexamen 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 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
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 <sup>1</sup>		< 0,001 <sup>2</sup>	

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

<sup>2</sup> 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:** La 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 ( $t_{máx}$ ) en 90 min y reduce la  $C_{máx}$ , incrementando la AUC en aproximadamente el 30%.

**Distribución:** La rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (en aproximadamente el 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y presenta un volumen de distribución aparente de 1,8 a 2,7 L/Kg.

**Metabolismo:** La 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  $^{14}C$ -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 decarbamilatado en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

## Ancianos

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en los ancianos que en los voluntarios jóvenes sanos, pero los estudios realizados en pacientes de entre 50 y 92 años de edad con enfermedad de Alzheimer no evidenciaron cambios de biodisponibilidad con la edad.

## 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 y monos (con dosis máximas de 3,8 mg, 6,3 mg, 2,5 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

La rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, daños primarios del ADN y aberraciones cromosómicas *in vivo*. 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 daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fuesen falsos positivos.

### *Carcinogenia*

Los estudios con dosis de hasta 1,1 mg de base/Kg/día en las ratas y de hasta 1,6 mg de base/Kg/día en los ratones no evidenciaron ningún poder cancerígeno.

### *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 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.

**Uso en pediatría:** el uso de Exelon® en niños no ha sido estudiado y por ende no se recomienda.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## CONTRAINDICACIONES

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

Exelon® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, puesto que esto no ha sido estudiado en esta población.

## 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.

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.

El tratamiento debe comenzarse siempre 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 fuera interrumpido por varios días, el mismo deberá reiniciarse con la mínima dosis para reducir la posibilidad de aparición de efectos adversos (por ejemplo vómitos severos) (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Titulación de dosis: como ocurre con otros colinomiméticos, los eventos adversos fueron observados tempranamente luego del aumento de la dosis. Pueden responder a una disminución de la misma. En otros casos, Exelon® ha sido discontinuado (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Como otros colinomiméticos, la 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.

## 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:* La 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 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

esteroides, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas, 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.

**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:** No se sabe si Exelon® es excretado por leche. Las pacientes que estén tratadas 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:** no se ha encontrado deterioro de la función motora en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con Exelon®. Sin embargo en pacientes con demencia tratados con Exelon® la capacidad de operar máquinas o conducir un vehículo será rutinariamente evaluada 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 listadas en la tabla 2, provienen de reportes de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con Exelon®.

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

**Tabla 2**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Muy rara:</i>	Infección urinaria.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuente:</i>	Agitación, confusión.
<i>Infrecuente:</i>	Insomnio, depresión.
<i>Muy rara:</i>	Alucinaciones.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuente:</i>	Mareos
<i>Frecuente:</i>	Cefalea, somnolencia, temblores.
<i>Infrecuente:</i>	Síncope.
<i>Rara:</i>	Convulsiones.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Rara:</i>	Angina de pecho, infarto de miocardio.
<i>Muy rara:</i>	Arritmia cardíaca (por ejemplo, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
<b>Trastornos vasculares</b>	

<i>Muy rara:</i>	Hipertensión.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuente</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito.
<i>Frecuente:</i>	Dolor abdominal y dispepsia.
<i>Rara:</i>	Úlceras gástricas y duodenales.
<i>Muy rara:</i>	Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuente:</i>	Aumento de transpiración.
<i>Rara:</i>	Exantema, prurito.
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>	
<i>Frecuente:</i>	Fatiga y astenia, decaimiento.
<i>Infrecuente:</i>	Caídas fortuitas.
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuente:</i>	Pérdida de peso.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con Exelon® Parche:

*Infrecuente:* 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

Se ha identificado la siguiente reacción adversa adicional a la droga en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que fueron tratados con Exelon® cápsulas:

*Frecuente:* empeoramiento de la enfermedad de Parkinson.

La tabla 3 recoge los eventos adversos producidos más frecuentemente con Exelon® que con el placebo en un estudio clínico específico de 24 semanas de duración realizado en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

**Tabla 3**

Eventos adversos en los pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ( $\geq 5\%$ en el grupo de Exelon®)	Exelon® n ( % )	Placebo n ( % )
Número total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con eventos adversos	303 (83,7)	127 (70,9)
Náuseas	105 (29,0)	20 (11,2)
Vómitos	60 (16,6)	3 ( 1,7)
Diarrea	26 (7,2)	8 ( 4,5)
Pérdida de apetito	22 (6,1)	5 ( 2,8)
Marcos	21 (5,8)	2 ( 1,1)

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.	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
Eventos previamente especificados que pueden reflejar un agravamiento de la enfermedad de Parkinson en los pacientes con demencia asociada a dicha enfermedad.	Exelon® n ( %)	Placebo n ( %)
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

### 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 la 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.

3763

ORIGINAL

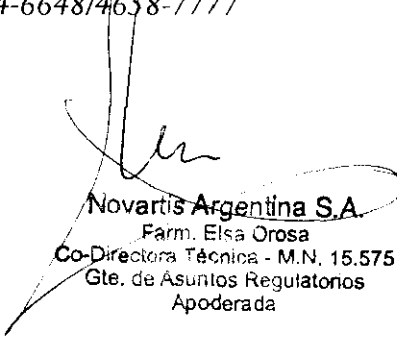
Se administrará tratamiento sintomático si ocurren otros acontecimientos adversos, según proceda.

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*



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

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### **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®.

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

### **No tome Exelon®**

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la 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 padece trastornos hepáticos graves.

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

### **Tenga especial cuidado con Exelon®**

- 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 tiene reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos
- Si usted sufre de temblores

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, el médico quizás deba realizar controles frecuentes de su estado de salud durante el tratamiento con Exelon®. Si usted no ha tomado Exelon® durante varios días, no tome la dosis siguiente hasta que haya hablado con el médico.

### **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.

### **Exelon® y los pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada pueden tomar Exelon®.

### **Exelon® y los niños**

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

### **Embarazo**

Ponga en conocimiento del médico si usted está embarazada o tiene previsto estarlo. En caso de embarazo, se han de sopesar las ventajas de Exelon® frente a los posibles riesgos para el feto. Consulte con el médico o el farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el embarazo.



3763

**Lactancia**

Las madres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento con Exelon®. Consulte con el médico o el 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, conviene que usted aguarde a conocer los efectos del fármaco antes de emprender tales actividades.

**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.

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.

**Cómo utilizar Exelon® apropiadamente**

Siga al pie de la letra las instrucciones que le han dado el médico o el farmacéutico, aunque difieran de la información contenida en este prospecto. Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No debe darlo a nadie ni utilizarlo para curar otros males. Exelon® no se debe administrar a los niños.

**Cuánto tomar**

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

**Cómo utilizar Exelon®**

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

Usted debe tomar Exelon® dos veces al día, una vez con el desayuno y otra con la cena.

**Cuándo tomar Exelon® y por cuánto tiempo**

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®.

**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.

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

### 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.

### Conservación de Exelon®

- No use Exelon® después de la fecha de caducidad impresa en el envase.
- No conserve Exelon® por arriba de los 30°C.
- Conserve Exelon® en el envase original.
- No use ningún envase de Exelon® que esté dañado o adulterado.

### 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 secundarios más frecuentes son las reacciones gastrointestinales tales como: náuseas (sensación de devolver), vómitos (acto de devolver), diarrea, pérdida de apetito y mareos (afectan a más de 1 cada 10 personas). Otros efectos secundarios frecuentes (afectan a menos de 1 cada 10 pacientes pero a más de 1 cada 100 pacientes): agitación, confusión, dolor de cabeza, somnolencia, temblores, dolores estomacales, malestar estomacal, debilidad, fatiga, transpiración, malestar general y pérdida de peso.

### Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 pacientes pero más de 1 cada 1000 pacientes): depresión, desmayo.

En raras ocasiones los pacientes (afectan a menos de 1 cada 1000 pacientes pero a más de 1 cada 10000 pacientes) han padecido dolores de pecho, dolor torácico punzante, convulsiones, úlceras de estómago o de duodeno.

Muy raramente los pacientes (menos de 1 de cada 10000 personas) han referido hemorragias gastrointestinales (sangre en las heces o el vómito), vómitos intensos que pueden producir la ruptura del esófago, inflamación del páncreas (se percibe como un dolor agudo en la parte superior del estómago y suele acompañarse de náuseas y vómitos), anomalías en el ritmo cardíaco (que se acelera o desacelera), alucinaciones.

Si usted padece alguno de estos efectos, comuníquelos al médico de inmediato.

### Otros efectos secundarios:

Infrecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 pacientes pero a más de 1 cada 1000 pacientes): dificultad para dormir, cambios de cifras en las pruebas de la función hepática y caídas fortuitas.

Raros (menos de 1 cada 1000 pacientes pero a más de 1 cada 10000 pacientes): erupción cutánea, picazón.

Muy raros (afectan a menos de 1 cada 10000 pacientes): 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).

Efectos secundarios adicionales que fueron reportados con Exelon® Parches

Infrecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 pacientes pero a más de 1 cada 1000 pacientes): pérdida de coordinación, dificultad al hablar o al respirar y signos de desorden cerebral, confusión severa.

Raros (afectan a menos de 1 cada 1000 pacientes pero a más de 1 cada 10000 pacientes): erupción cutánea y picazón en contacto con el parche, enrojecimiento, ampollas, inflamación de la piel con erupción.

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

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

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

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 o 56 cápsulas.

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- No use Exelon<sup>®</sup> después de la fecha de vencimiento que se muestra en el envase.
- Almacene Exelon<sup>®</sup> a menos de 30°C.
- Mantenga Exelon<sup>®</sup> 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 Capital Federal

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Ultima revisión: CDS 30/10/2009.-



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

**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, ácido cítrico, citrato sódico, colorante amarillo de quinoleína,  
agua purificada..... c.s.

**Acción terapéutica**

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral; código ATC: N06DA03.

**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.

La 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 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 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

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

elementos que mejoraron en por lo menos un 15 % más de pacientes que completaron el tratamiento con Exelon<sup>®</sup> 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 miniexamen 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 <sup>®</sup>	Placebo	ADCS-CGIC Exelon <sup>®</sup>	Placebo
<b>Población IT + CRA</b>	(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 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>Población IT + UOC</b>	(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 <sup>1</sup>		< 0,001 <sup>2</sup>	

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

<sup>2</sup> 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:** La 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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Eiso Orosa  
Co-Dirección Técnica - M.A. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

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:** La Rivastigmina se une débilmente a las proteínas plasmáticas (en aproximadamente el 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y presenta un volumen de distribución aparente de 1,8 a 2,7 L / Kg.

**Metabolismo:** La 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  $^{14}C$ -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 decarbamilatado en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

#### Ancianos

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en los ancianos que en los voluntarios jóvenes sanos, pero los estudios realizados en pacientes de entre 50 y 92 años de edad con enfermedad de Alzheimer no evidenciaron cambios de biodisponibilidad con la edad.

#### 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 y monos (con dosis máximas de 3,8 mg, 6,3 mg, 2,5 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

La rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, daños primarios del ADN y aberraciones cromosómicas *in vivo*. 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 daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fuesen falsos positivos.

##### Carcinogenia

Los estudios con dosis de hasta 1,1 mg de base/Kg/día en las ratas y de hasta 1,6 mg de base/Kg/día en los ratones no evidenciaron ningún poder cancerígeno.

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

### 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Para mejorar el sabor, Exelon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> solución oral y Exelon<sup>®</sup> 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 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.

### Uso en Niños

No se ha estudiado la utilización en niños y por lo tanto no se recomienda su uso.



3763

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Contraindicaciones

Exelon® se halla contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la Rivastigmina o a otros derivados del carbamato, o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula.

Exelon® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, puesto que esto no ha sido estudiado en esta población.

### 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.

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 aurículoventricular)*.

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.

El tratamiento debe comenzarse siempre con una dosis de 1,5mg dos veces al día y ajustarse la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento ideal para el paciente. Si el tratamiento fuera interrumpido por varios días, el mismo deberá reiniciarse con la mínima dosis para reducir la posibilidad de aparición de efectos adversos (por ejemplo vómitos severos) (Ver posología y modo de administración).

Titulación de dosis: como ocurre con otros colinomiméticos, los eventos adversos fueron observados tempranamente luego del aumento de la dosis. Pueden responder a una disminución de la misma. En otros casos, Exelon® ha sido discontinuado (ver reacciones adversas).

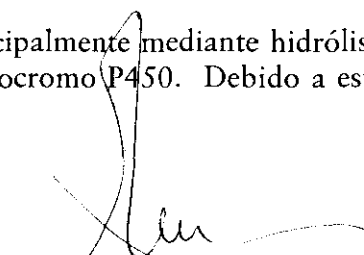
Como otros colinomiméticos, la rivastigmina puede exacerbar los síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que han sido tratados con Exelon® cápsulas se ha observado empeoramiento de los síntomas parkinsonianos, en especial el temblor.

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.

### 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:** La 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.

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

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 cardiaca 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<sup>®</sup> debe interrumpirse antes de una anestesia.

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

**Lactancia:** No se sabe si Exelon<sup>®</sup> es excretado por leche. Los pacientes que estén tratados con Exelon<sup>®</sup> 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:** no se ha encontrado deterioro de la función motora en pacientes tratados con Exelon<sup>®</sup>. Sin embargo la capacidad de operar máquinas o conducir un vehículo del paciente con Enfermedad de Alzheimer será evaluada 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.

La tabla 2 resume las reacciones adversas observadas en los pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon<sup>®</sup>.

**Tabla 2**

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.

### Infecciones e infestaciones

*Muy rara:* Infección urinaria.

### Trastornos psiquiátricos

*Frecuente:* Agitación, confusión.

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

<i>Infrecuente:</i>	Insomnio, depresión.
<i>Muy rara:</i>	Alucinaciones.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuente</i>	Mareos
<i>Frecuente:</i>	Cefalea, somnolencia, temblores.
<i>Infrecuente:</i>	Síncope.
<i>Rara:</i>	Convulsiones.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Rara:</i>	Angina de pecho, infarto de miocardio
<i>Muy rara:</i>	Arritmia cardíaca (por ejemplo, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Muy rara:</i>	Hipertensión.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuente</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito.
<i>Frecuente:</i>	Dolor abdominal y dispepsia.
<i>Rara:</i>	Úlceras gástricas y duodenales.
<i>Muy rara:</i>	Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuente:</i>	Aumento de transpiración.
<i>Rara:</i>	Exantema, prurito.
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>	
<i>Frecuente:</i>	Fatiga y astenia, decaimiento.
<i>Infrecuente:</i>	Caídas fortuitas.
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuente:</i>	Pérdida de peso.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con Exelon® Parche:

*Infrecuentes:* 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**

Se ha identificado la siguiente reacción adversa adicional a la droga en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que fueron tratados con Exelon® cápsulas:

*Frecuente:* empeoramiento de la enfermedad de Parkinson.

La tabla 3 recoge los acontecimientos adversos producidos más frecuentemente con Exelon® que con el placebo en un estudio clínico específico de 24 semanas de duración realizado en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Tabla 3

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

Eventos adversos en los pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ( $\geq 5\%$ en el grupo de Exelon®)	Exelon® n (%)	Placebo n (%)
Número total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes con eventos adversos	303 (83,7)	127 (70,9)
Náuseas	105 (29,0)	20 (11,2)
Vómitos	60 (16,6)	3 (1,7)
Diarrea	26 (7,2)	8 (4,5)
Pérdida de apetito	22 (6,1)	5 (2,8)
Mareos	21 (5,8)	2 (1,1)

La tabla 4 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 4

Eventos previamente especificados que pueden reflejar un agravamiento de la enfermedad de Parkinson en los pacientes con demencia asociada a dicha enfermedad.	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

**3763**

000144

ORIGINAL

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

### 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 la 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*



Novartis Argentina S.A.

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

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **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®.

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

### **No tome Exelon®**

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la 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 padece trastornos hepáticos graves.

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

### **Tenga especial cuidado con Exelon®**

- 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 tiene reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos
- Si usted sufre de temblores

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, el médico quizás deba realizar controles frecuentes de su estado de salud durante el tratamiento con Exelon®. Si usted no ha tomado Exelon® durante varios días, no tome la dosis siguiente hasta que haya hablado con el médico.

### **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.

### **Exelon® y los pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada pueden tomar Exelon®.

### **Exelon® y los niños**

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

### **Embarazo**

Ponga en conocimiento del médico si usted está embarazada o tiene previsto estarlo. En caso de embarazo, se han de sopesar las ventajas de Exelon® frente a los posibles riesgos para el feto.

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

#### Lactancia

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

#### 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.

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.

#### Cómo utilizar Exelon® apropiadamente

Siga al pie de la letra las instrucciones que le han dado el médico o el farmacéutico, aunque difieran de la información contenida en este prospecto. Exelon® no se debe administrar a los niños.

#### Cuánto tomar

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

#### Cómo utilizar Exelon®

Extraiga la jeringuilla dosificadora de su estuche protector. Extraiga del frasco la cantidad prescrita de solución oral de Exelon® con la jeringuilla. Cada dosis de solución oral de Exelon® puede tomarse directamente de la jeringuilla (ver las INSTRUCCIONES DE USO al final de este prospecto).

Usted debe tomar Exelon® dos veces al día, una vez con el desayuno y otra con la cena.

#### Cuándo tomar Exelon® y por cuánto tiempo

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 controlará su peso durante el tratamiento con Exelon®.

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

**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.

**Conservación de Exelon®**

- No use Exelon® después de la fecha de caducidad impresa en el envase.
- No conserve Exelon® a más de 30°C. No refrigere ni congele la solución.
- Conserve el frasco de Exelon® boca arriba en su envase original.
- No use ningún envase de Exelon® que esté dañado o adulterado.
- Mantenga Exelon® fuera de la vista y del alcance de los niños.

**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 secundarios más frecuentes son las reacciones gastrointestinales tales como: náuseas (sensación de devolver), vómitos (acto de devolver), diarrea, pérdida de apetito y mareos (afectan a más de 1 cada 10 personas). Otros efectos secundarios frecuentes (afectan a menos de 1 cada 10 pacientes pero a más de 1 cada 100 pacientes): agitación, confusión, dolor de cabeza, somnolencia, temblores, dolores estomacales, malestar estomacal, debilidad, fatiga, transpiración, malestar general y pérdida de peso.

**Algunos efectos secundarios pueden ser graves:**

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 pacientes pero más de 1 cada 1000 pacientes): depresión, desmayo.

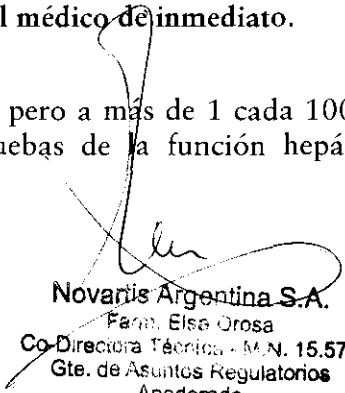
En raras ocasiones los pacientes (afectan a menos de 1 cada 1000 pacientes pero a más de 1 cada 10 000 pacientes) han padecido dolores de pecho, dolor torácico punzante, convulsiones, úlceras de estómago o de duodeno.

Muy raramente los pacientes (menos de 1 de cada 10 000 personas) han referido hemorragias gastrointestinales (sangre en las heces o el vómito), vómitos intensos que pueden producir la ruptura del esófago, inflamación del páncreas (se percibe como un dolor agudo en la parte superior del estómago y suele acompañarse de náuseas y vómitos), anomalías en el ritmo cardíaco (que se acelera o desacelera), alucinaciones.

Si usted padece alguno de estos efectos, comuníquelos al médico de inmediato.

**Otros efectos secundarios:**

Infrecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 pacientes pero a más de 1 cada 1000 pacientes): dificultad para dormir, cambios de cifras en las pruebas de la función hepática y caídas fortuitas.

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



Raros (menos de 1 cada 1000 pacientes pero a más de 1 cada 10000 pacientes): erupción cutánea, picazón.

Muy raros (afectan a menos de 1 cada 10000 pacientes): 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).

#### Efectos secundarios adicionales que fueron reportados con Exelon® Parches

Infrecuentes (afectan a menos de 1 cada 100 pacientes pero a más de 1 cada 1000 pacientes): pérdida de coordinación, dificultad al hablar o al respirar y signos de desorden cerebral, confusión severa.

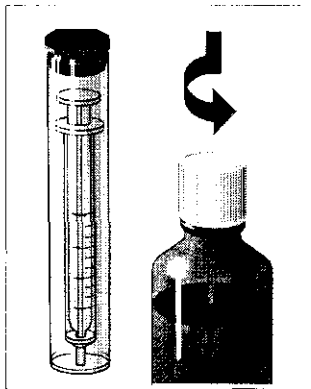
Raros (afectan a menos de 1 cada 1000 pacientes pero a más de 1 cada 10000 pacientes): erupción cutánea y picazón en contacto con el parche, enrojecimiento, ampollas, inflamación de la piel con erupción.

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

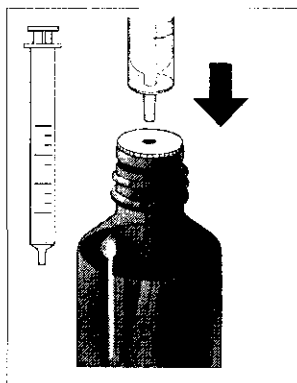
Asimismo póngase en contacto con el médico o el farmacéutico si percibe algún efecto que no esté mencionado en este prospecto.

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.

#### Instrucciones de uso: Exelon® solución oral



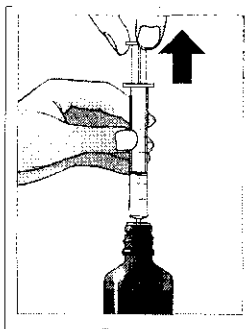
1. Extraiga la jeringuilla dosificadora de su estuche protector. Ejerza presión sobre la tapa a prueba de niños y gírela hacia la izquierda para abrir el frasco.



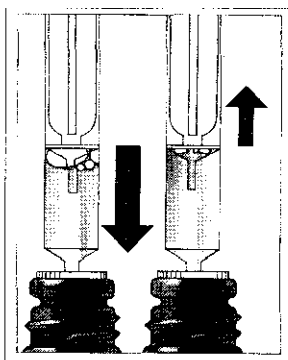
2. Inserte la punta de la jeringuilla en el orificio del septo blanco.

*[Firma manuscrita]*

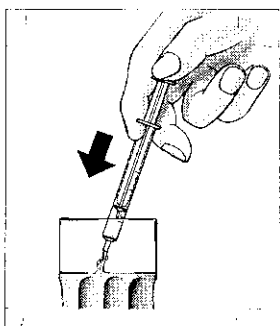
*[Firma manuscrita]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



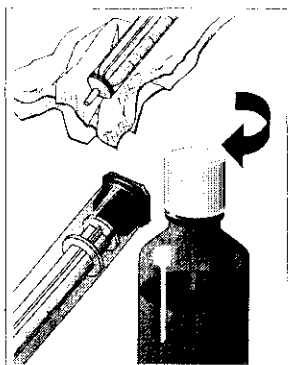
3. Extraiga el volumen prescrito de solución oral de Exelon® del frasco.



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.



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.

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

3763

000150

ORIGINAL

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.46670

Elaborado en: Novartis Pharma S.A., Avenue du Champs de Mars, Orleans 45072, Francia

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Domicilio Legal - Ramallo 1851 - C1429DUC - Capital Federal

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Ultima revision: CDS 30/10/2009

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



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**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 cm<sup>2</sup> de Exelon® Parche 5 contiene:Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 4,6 mg/24 horas.....9 mg  
Excipientes: vitamina E, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo), adhesivo acrílico, aceite de silicona, adhesivo de silicona (Ph. Eur.).....c.s.Cada sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal) de 10 cm<sup>2</sup> de Exelon® Parche 10 contiene:Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 9,5 mg/24 horas.....18 mg  
Excipientes: vitamina E, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo), adhesivo acrílico, aceite de silicona, adhesivo de silicona (Ph. Eur.).....c.s.**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  $\beta$  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 en

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 miniexamen 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 (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

	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	
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 $\pm$ DE	50,1 $\pm$ 16,3	47,6 $\pm$ 15,7	49,3 $\pm$ 15,8	49,2 $\pm$ 16,0
Cambio medio a la semana 24 $\pm$ 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	

\*  $p \leq 0,05$  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

	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

#### Demencia asociada con la enfermedad de Parkinson:

La eficacia y la inocuidad de las cápsulas de rivastigmina se ha comprobado en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, pero no se ha hecho ningún estudio con los parches de Exelon®. Los resultados del modelo farmacocinético de un estudio que se llevó a cabo con parches de Exelon® en pacientes con enfermedad de Alzheimer indicaron que la exposición diaria total (AUC) del parche 10 de Exelon® es aproximadamente equivalente a la que se logra con la dosis de 6 mg administrada en cápsulas dos veces al día. Esta última fue la mayor dosis utilizada en los pacientes con demencia debida a la enfermedad de Parkinson. La dosis media diaria de mantenimiento en cápsulas que resultó más eficaz que el placebo en las escalas ADAS-Cog y CGIC-ADCS fue de 8,7 mg de rivastigmina. Estos indicios avalan el uso de los parches de Exelon® en pacientes con demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

#### 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).

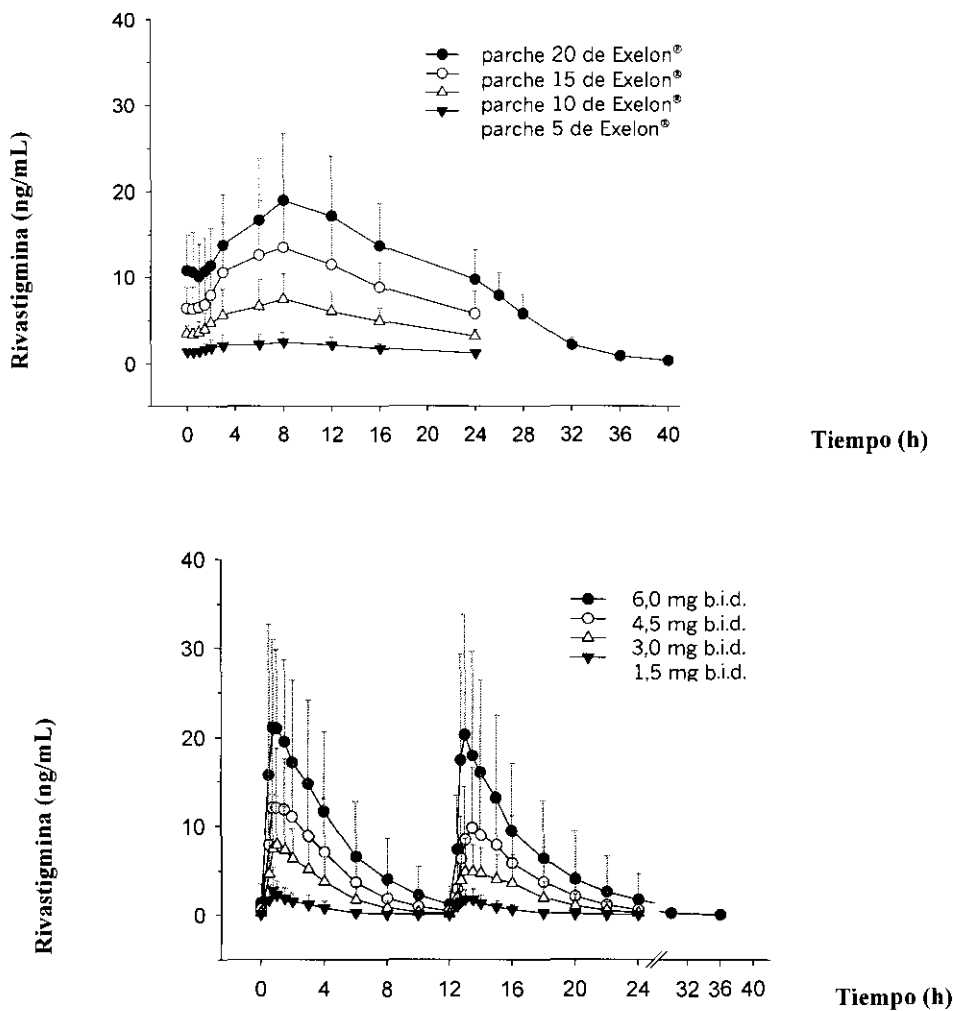


Figura 1 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la aplicación dérmica del parche durante 24 horas (diagrama superior) o de la administración de cápsulas dos veces al día por vía oral (diagrama inferior).

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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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.

#### 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  $AUC_{\infty}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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:* La rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, daños primarios en el ADN y aberraciones cromosómicas *in vivo*. 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 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.

Parches	Dosis de rivastigmina base	Tasa de liberación de rivastigmina base en 24 horas <i>in vivo</i>
Exelon <sup>®</sup> Parche 5	9 mg	4,6 mg
Exelon <sup>®</sup> Parche 10	18 mg	9,5 mg

**Dosis inicial:** el tratamiento se inicia con un parche 5 de Exelon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, que contiene la dosis eficaz recomendada.

**Dosis de mantenimiento:** el parche 10 de Exelon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.
- 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<sup>®</sup> pueden reemplazarse por los parches de Exelon<sup>®</sup> como se indica a continuación:

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

Se recomienda aplicar el primer parche de Exelon<sup>®</sup> 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.

ORIGINAL

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". Los pacientes y cuidadores deben ser instruidos al respecto.

*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. *Poblaciones especiales* (ver "ADVERTENCIAS").

## CONTRAINDICACIONES

El uso de Exelon<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a componentes de la formulación.

## 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<sup>®</sup>.

Al iniciar un tratamiento o aumentar la dosis, es posible que surjan trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos. Dichos trastornos probablemente remitirán al reducir la dosis. En otros casos, tal vez deba interrumpirse el tratamiento con Exelon<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>.

## 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> a:

- pacientes afectos 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>.

La hidrólisis por medio de esterases 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 cardiaca.

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

La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la inocuidad de Exelon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> pasa a la leche humana; las pacientes que reciben Exelon<sup>®</sup> 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 puede 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<sup>®</sup> fue inferior a la tasa de episodios que se registraron entre los que recibieron las cápsulas de Exelon<sup>®</sup>. 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

3763 ORIGINAL

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raros ( $< 1/10000$ ), incluyendo casos aislados.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia, disminución del apetito.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Ansiedad o angustia, depresión, insomnio.
<i>Infrecuentes:</i>	Agitación, delirio, alucinaciones.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, cefalea.
<i>Infrecuentes:</i>	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Infrecuentes:</i>	Arritmia cardíaca (p. ej.: bradicardia, extrasístole supraventricular).
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Vómitos, náuseas.
<i>Frecuentes:</i>	Diarrea, dispepsia, abdominalgia.
<i>Infrecuentes:</i>	Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal (p. ej.: duodenitis hemorrágica).
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Infrecuentes:</i>	Hiperhidrosis.
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Reacciones en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, edema, fatiga, astenia.
<i>Infrecuentes:</i>	Dermatitis de contacto, malestar general.
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Disminución de peso.

#### Listado de reacciones adversas al medicamento provenientes de reportes espontáneos post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento sobre la base de reportes espontáneos post comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia en forma confiable.

*Raramente reportados:* hipertensión, hipersensibilidad en el sitio de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

*Muy raramente reportados:* taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, caídas, crisis convulsivas. Se ha observado empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes con esta enfermedad que estaban tratados con parches de Exelon®.

#### Reacciones adversas adicionales reportadas con Exelon® cápsulas o solución oral

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con las cápsulas y la solución oral de Exelon®:

*Muy raras:* infección urinaria, vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.

*Raras:* angina de pecho, infarto de miocardio, úlceras duodenales.

*Infrecuente:* anomalías en las pruebas de la función hepática.

*Frecuentes:* temblor, confusión.

La tabla 4 recoge los eventos adversos observados en los pacientes con demencia de Alzheimer del estudio clínico específico de 24 semanas de duración (con una frecuencia igual o superior al 2% en todos los grupos de parches de Exelon®).

Tabla 4

Eventos adversos (AA) en pacientes aquejados de demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer ( $\geq 2\%$ en todos los grupos de parches de Exelon®)	Grupo tratado con el parche 10 n (%)	Grupo tratado con el parche 20 n (%)	Exelon® en cápsulas 12 mg/día n (%)	Placebo n (%)	Todos los grupos tratados con parches de Exelon® n (%)
Total de pacientes estudiados	291	303	294	302	594
Total de pacientes aquejados de AA	147 (50,5)	200 (66,0)	186 (63,3)	139 (46,0)	347(58,4)
Náuseas	21 (7,2)	64 (21,1)	68 (23,1)	15 (5,0)	85(14,3)
Vómitos	18 (6,2)	57 (18,8)	50 (17,0)	10 (3,3)	75(12,6)
Diarrea	18 (6,2)	31 (10,2)	16 (5,4)	10 (3,3)	49(8,2)
Disminución de peso	8 (2,7)	23 (7,6)	16 (5,4)	4 (1,3)	31(5,2)
Mareos	7 (2,4)	21 (6,9)	22 (7,5)	7 (2,3)	28(4,7)
Disminución del apetito	2 (0,7)	15 (5,0)	12 (4,1)	3 (1,0)	17(2,9)
Cefalea	10 (3,4)	13 (4,3)	18 (6,1)	5 (1,7)	23(3,9)
Anorexia	7 (2,4)	12 (4,0)	14 (4,8)	3 (1,0)	19(3,2)
Depresión	11 (3,8)	12 (4,0)	13 (4,4)	4 (1,3)	23(3,9)
Insomnio	4 (1,4)	12 (4,0)	6 (2,0)	6 (2,0)	16(2,7)
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*

### INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACION

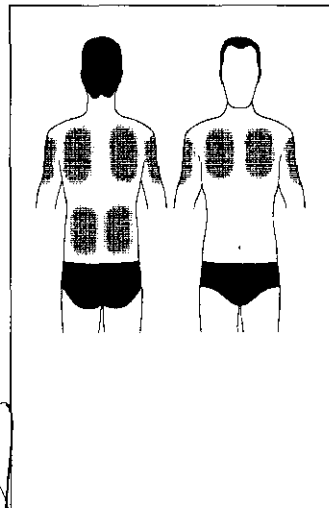
**IMPORTANTE:** Debe colocarse un solo parche a la vez. Retire el parche de Exelon® del día anterior antes de aplicar uno nuevo. No corte el parche en trozos.

#### Lugar de aplicación del parche de Exelon®

- Aplique el parche en la parte superior o inferior de la espalda, en el brazo (por arriba del codo) o en el pecho, como se muestra en el gráfico. Evite los sitios en que el parche se pueda despegar por roce con la ropa ajustada.

Antes de aplicar el parche de Exelon®, asegúrese que su piel:

- esté limpia y seca y no tenga vello.
- no tenga talco, polvo, aceite, crema humectante o loción (que pueden evitar la adhesión adecuada del parche a la piel)
- no esté herida ni irritada ni tenga sarpullido.

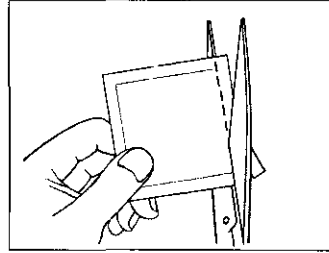


Cuando cambie de parche, aplique el nuevo parche en otra zona distinta de la piel. No aplique un parche nuevo en la misma zona antes de haber dejado transcurrir una semana como mínimo.

### Forma de aplicación del parche de Exelon®

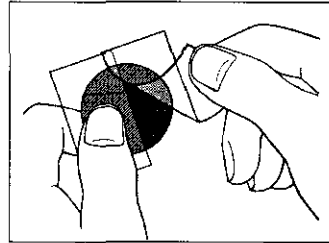
El parche es un producto delgado, opaco y de plástico que se adhiere a la piel. Cada parche se presenta en un sobre cerrado, sellado, que lo protege hasta que usted decide utilizarlo. Abra el sobre y extraiga el parche solamente justo antes de ponérselo.

- Los parches se presentan en sobres individuales cerrados.  
Usted debe abrir el sobre solamente cuando esté listo para colocarse el parche.

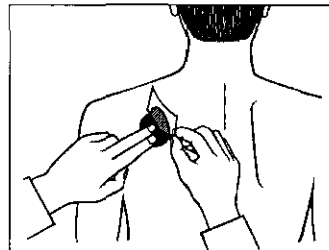


Corte el sobre por la línea de puntos y extraiga el parche de su interior.

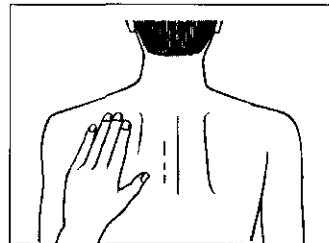
- El parche se encuentra adherido a un plástico transparente.  
Despegue la mitad de este plástico transparente, sin tocar la zona adhesiva.



- Apoye el lado adhesivo del parche contra la parte superior o inferior de la espalda, el brazo (por arriba del codo) o el pecho y posteriormente despegue la otra mitad del plástico transparente de protección.



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



- Si le resulta útil, escriba sobre el parche de Exelon® (el día de la semana, por ejemplo) con un bolígrafo de punta fina.

El parche de Exelon® debe llevarse puesto continuamente hasta el momento de su reemplazo por uno nuevo. Es posible que usted quiera probar distintas zonas de aplicación del parche hasta encontrar las que le resulten más cómodas y donde el parche no roce la ropa.

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

### Forma de retirar el parche de Exelon®

Tire suavemente del borde del parche hasta desprender el parche por completo.

### Forma de desechar el parche de Exelon®

Una vez que ha despegado el parche, dóblelo por la mitad con la parte pegajosa hacia dentro y presiónelo. 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 desechar 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. Al nadar, póngaselo debajo del traje de baño. Asegúrese de que el parche no se desprenda cuando realiza dichas actividades.
- No exponga el parche a ninguna fuente de calor externo (luz solar intensa, saunas, solarios) durante largos períodos.

**¿Qué hacer si el parche se desprende?**

Si el parche se desprende, aplíquese uno nuevo hasta que finalice el día y luego reemplácelo al día siguiente por otro en el horario habitual.

**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.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

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

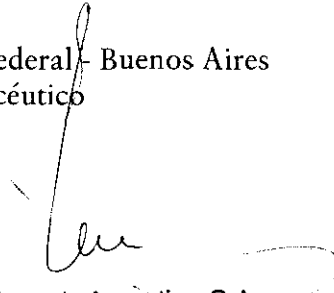
Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme, Alemania.

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Domicilio Legal: Ramallo 1851 (C1429DUC) Capital Federal - Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico

B.P.I./B.P.L.: 22/Sept/06, 11/06/2008, C. de P. 28/10/2008



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