



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3566**

BUENOS AIRES, 07 JUN 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003403-13-1 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 autorización para importar la nueva concentración de RIVASTIGMINA BASE 27 mg (parche transdermal 15 cm²), forma farmacéutica: PARCHES TRANSDERMAL, para la especialidad medicinal denominada: EXELON, inscrita bajo el Certificado Nº 46.670.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de EEUU, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

3566

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 457 a 460 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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.

5. 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 ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de RIVASTIGMINA BASE 27 mg (parche transdermal 15 cm²), forma farmacéutica: PARCHES TRANSDERMAL, para la especialidad medicinal



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3566**

denominada: EXELON; inscripta bajo el Certificado Nº 46.670, la cual se denominará EXELON PARCHE 15.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 160 a 162, prospectos de fojas 367 a 386, 397 a 416, 427 a 446, información para el paciente de fojas 387 a 396, 417 a 426, 447 a 456, a desglosar fojas 160, 367 a 386 y 387 a 396 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.670 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **3566**

conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-003403-13-1

DISPOSICION N°:

3566

mb


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







"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3566**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.670 la nueva concentración, solicitadas por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., para la especialidad medicinal denominada EXELON, otorgada según Disposición N° 6392/97, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-010160-97-1.-

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: EXELON PARCHE 15.-

Nombre/s genérico/s: RIVASTIGMINA BASE 27 mg (parche transdermal 15 cm²).-

Forma Farmacéutica: PARCHES TRANSDERMAL.-

Clasificación ATC: N06DA03.-

Vías de administración: TRANSDERMAL.-

Indicaciones:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: RIVASTIGMINA BASE 27,00 mg.-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Excipientes: Vitamina E 0,135 mg, Poli (metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 18,000 mg, Adhesivo acrílico 44,910 mg, Aceite de silicona 0,450 mg, Adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 44,505 mg.-

Envases/s: Envase termosellado de material laminado de papel / adhesivo / tereftalato de polietileno / adhesivo aluminio / adhesivo / poliacrilonitrilo.-

Origen del producto: SINTETICO.-

Presentación: Envase de cartulina impresa que contiene sistemas terapéuticos transdérmicos y prospectos.-

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 7, 30 y 60 parches.-

Período de vida Útil: 24 Meses.-

§ Forma de Conservación: Conservar a menos de 25° C.-

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: ALEMANIA.-

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME: ANDERNACH - ALEMANIA.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio: NOVARTIS ARGENTINA S.A..-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Domicilio del establecimiento de control de calidad: FRAY J. SARMIENTO
Nº 2350 - OLIVOS - PARTIDO DE VICENTE LÓPEZ - PROVINCIA DE
BUENOS AIRES.-

Proyecto de rótulos de fojas 160 a 162, prospectos de fojas 367 a 386,
397 a 416, 427 a 446, información para el paciente de fojas 387 a 396,
417 a 426, 447 a 456, a desglosar fojas 160, 367 a 386 y 387 a 396
respectivamente los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de
Autorización Nº 46.670.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a NOVARTIS ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización Nº
46.670, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del
mes..... **07 JUN 2013**
mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003403-13-1

DISPOSICION Nº **3566**

mb

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



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

ORIGINAL

Novartis

EXELON® PARCHE 5
EXELON® PARCHE 10
EXELON® PARCHE 15

3566

RIVASTIGMINA

Sistema Terapéutico Transdérmico (Parche Transdermal)

Venta bajo receta

Industria Alemana

FORMULA

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

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 4,6 mg/24 horas.....9 mg

Excipientes:

Vitamina E 0,045 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 6 mg, adhesivo acrílico 14,97 mg, aceite de silicona 0,15 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 14,835 mg.

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

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 9,5 mg/24 horas.....18 mg

Excipientes:

Vitamina E 0,09 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 12 mg, adhesivo acrílico 29,94 mg, aceite de silicona 0,30 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 29,67 mg.

Cada sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal) de 15 cm² de Exelon® Parche 15 contiene:

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 13,3 mg/24 horas.....27 mg

Excipientes: vitamina E 0,135 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 18 mg, adhesivo acrílico 44,91 mg, aceite de silicona 0,45 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 44,505 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la colinesterasa con selectividad cerebral. Código ATC N06D A03.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia leve a moderada de tipo Alzheimer.
- Demencia leve a moderada asociada con la enfermedad de Parkinson.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

3566



Mecanismo de acción / Farmacodinamia

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. 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 rivastigmina aumenta selectivamente la disponibilidad de acetilcolina en la corteza y el hipocampo. Por consiguiente, Exelon® puede mejorar los déficits cognitivos que se asocian con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson por vía colinérgica. Además, existen indicios de que la inhibición de la colinesterasa podría ralentizar la formación de fragmentos amiloidógenos de la proteína precursora del amiloide β y, por ende, de las placas amiloides, que son una de las principales características patológicas de la enfermedad de Alzheimer.

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 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 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 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 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.

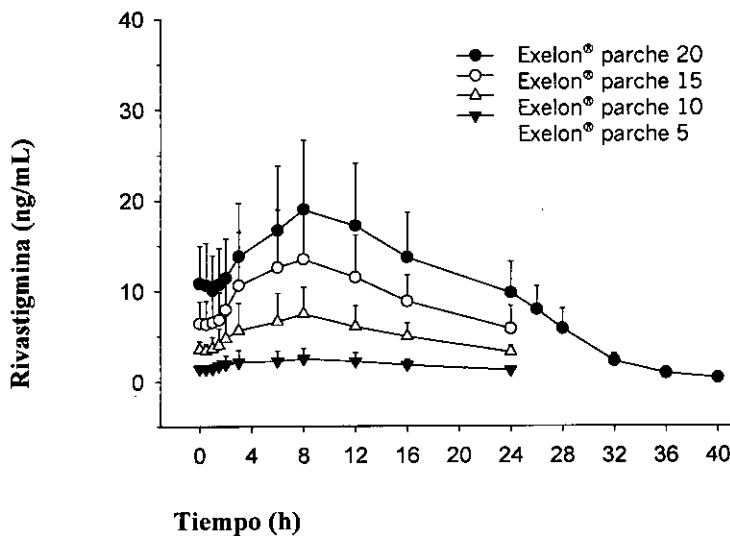
Farmacocinética

Absorción

La absorción de rivastigmina de los parches de Exelon® es lenta. 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 (Ver 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 ABC), 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 ABC 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 (ABC_{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).

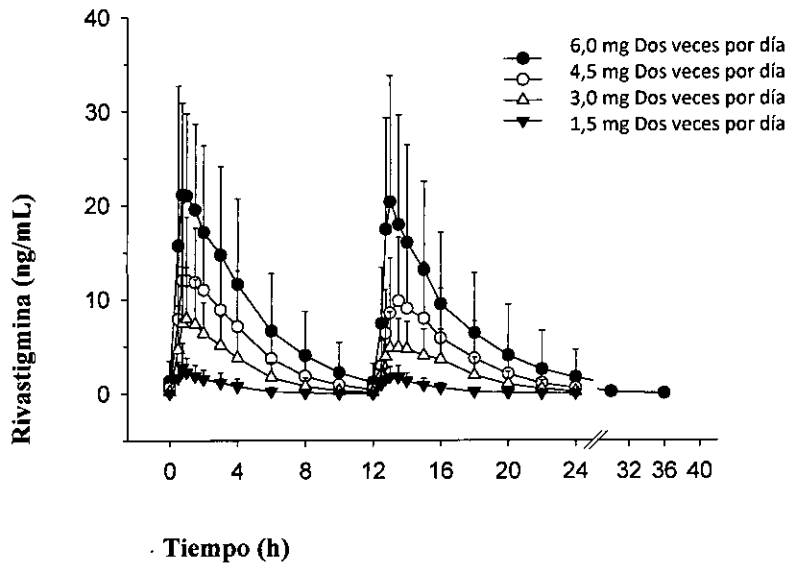
Figura 1 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la aplicación dérmica del parche durante 24 horas




Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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



En un estudio de administración de dosis únicas en que el parche se comparó directamente con la cápsula, la variabilidad interindividual de las magnitudes farmacocinéticas de rivastigmina (normalizada en: dosis/Kg de peso corporal) fue del 43% ($C_{m\acute{a}x}$) y del 49% (ABC_{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% (ABC_{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 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").

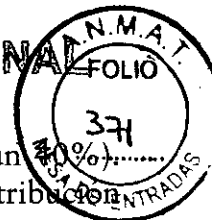
Rivastigmina se libera adecuadamente del parche transdérmico en el plazo de 24 horas de aplicación dérmica; se libera del sistema aproximadamente el 50 % de la carga de fármaco.

La exposición (ABC_{∞}) a 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 rivastigmina asociada con dichos sitios es entre un 20 y un 30 % menor.

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

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Distribución

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

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 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 ABC_{∞} 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no afectó la exposición a 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 con insuficiencia hepática. Tras la administración oral, la $C_{máx}$ y el ABC 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 $C_{máx}$ y el ABC 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 $C_{máx}$ ni en el ABC de rivastigmina en los pacientes con Alzheimer e insuficiencia renal grave.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Estudios clínicos

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer

Se comprobó la eficacia de los parches de Exelon® en los pacientes con demencia leve a moderadamente grave de tipo Alzheimer en un estudio de 24 semanas de duración, doble ciego y comparativo con placebo, en la fase de extensión abierta del mismo y en un estudio de 48 semanas de duración, doble ciego y comparativo con un fármaco activo de referencia.

Demencia leve a moderadamente grave de tipo Alzheimer

Estudio de 24 semanas, comparativo con placebo

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

Tabla 1 Resultados a las 24 semanas de los tres instrumentos de evaluación en pacientes con demencia leve a moderadamente grave de tipo Alzheimer.

	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 ± DE	50,1 ± 16,3	47,6 ± 15,7	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Cambio medio a la semana 24 ± DE	-0,1 ± 9,1	0,0 ± 11,6	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p frente al placebo	0,013*1	0,017*1	0,039*1	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

* $p \leq 0,05$ 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 Resultado de pacientes con una respuesta clínica importante en el estudio de 24 semanas comparativo con placebo en pacientes con Demencia leve a moderadamente grave de tipo Alzheimer.

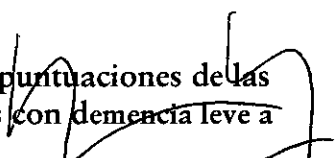
	Pacientes cuya respuesta fue clínicamente significativa (%)			
	Exelon®Parche 10	Exelon®Parche 20	Cápsulas de Exelon® 12mg/día	Placebo
Progreso de 4 puntos como mínimo en la ADAS-Cog y ningún deterioro en la ADCS-CGIC ni en las ADCS-ADL.	17,4*	20,2**	19,0**	10,5

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

Estudio de 48 semanas, comparativo con fármaco activo de referencia

Los pacientes involucrados en el estudio comparativo con fármaco activo de referencia tuvieron una puntuación de 10-24 en el miniexamen cognoscitivo (MMSE). El estudio fue diseñado para comparar la eficacia de Exelon® parche 15 frente a Exelon® parche 10 durante una fase terapéutica de 48 semanas doble ciego en pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentaban un declive funcional y cognitivo después de una fase terapéutica inicial de 24-48 semanas con una dosis de mantenimiento de Exelon® parche 10. El investigador fue quien evaluó el declive funcional, mientras que el declive cognitivo se definió como una disminución de >2 puntos en la puntuación del MMSE desde la visita anterior o bien una disminución de >3 puntos desde el inicio. La eficacia se estableció mediante el uso de herramientas de evaluación, específicas de este entorno e independientes, que se aplicaron a intervalos regulares durante el período terapéutico de 48 semanas. Tales herramientas incluyeron el ADAS-Cog (una escala que evalúa el funcionamiento de la cognición) y el ADCS-ADL instrumental (una subescala de la ADCS-ADL de las actividades de la vida cotidiana, que evalúa actividades instrumentales que, según se cree, implican actividades cognitivas más complejas y representan actividades funcionales clínicamente significativas de la cotidianidad, entre ellas la gestión de la economía, la preparación de comidas, las compras, la capacidad de orientación personal en el entorno, la capacidad de quedarse solo sin atención de terceros, etc.) Los resultados de los dos instrumentos de evaluación en el período de 48 semanas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Media de los cambios desde el inicio doble ciego en las puntuaciones de las escalas ADAS-Cog y ADCS-IADL con el paso del tiempo en pacientes con demencia leve a moderadamente grave de tipo Alzheimer.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

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

ANCOVA – análisis de covariancia; IC – intervalo de confianza; DEN – doble ciego.

DMMC – diferencia en las medias minimocuadráticas; IUOD – imputación de la última observación disponible.

Puntuaciones de la escala ADAS-Cog: una diferencia negativa en la DMMC indica una mejoría superior con Exelon 15 cm² frente a Exelon 10 cm²

Puntuaciones de la escala ADCS-IADL: una diferencia positiva en la DMMC indica una mejoría superior con Exelon 15 cm² frente a Exelon 10 cm².

n es el número de pacientes con una evaluación inicial y en la visita correspondiente.

La DMMC, el IC del 95% y el valor de p se basan en un modelo ANCOVA ajustado por país y valores iniciales.

* Valor de p <0,05

Estudios clínicos en demencia asociada con la enfermedad de Parkinson:

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

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

Tabla 4 Resultados de la semana 24 para MDRS y para escalas ADCS-ADL

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

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

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

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad aguda

En los ratones, se han estimado valores de dosis letal media (DL₅₀) de 5,6 mg de base/Kg en los machos y de 13,8 mg de base/Kg en las hembras. En las ratas, dichos valores fueron de 8,1 mg de base/Kg en los machos y de 13,8 mg de base/Kg en las hembras.

Toxicidad tras dosis repetidas

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

Mutagenia

Rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, y daños primarios en el ADN *in vitro*. En los ensayos de aberraciones cromosómicas *in vitro* se observó un ligero aumento del número de células portadoras de aberraciones cromosómicas cuando se utilizaron concentraciones muy altas. Sin embargo, como no se observaron indicios de actividad clastógena en la prueba más importante de micronúcleo que evaluó daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fueran falsos positivos.

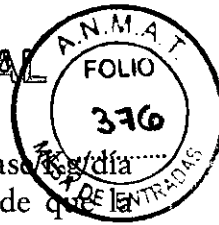
Carcinogenia

No se hallaron signos de carcinogenia en los estudios de administración oral y tópica efectuados en ratones, ni en un estudio de administración oral con la máxima dosis tolerada en ratas. La exposición a 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

356

ORIGINAL



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 rivastigmina sea teratógena. Tampoco hubo indicios de que 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 esté 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® Parche 5	9 mg	4,6 mg
Exelon® Parche 10	18 mg	9,5 mg
Exelon® Parche 15	27 mg	13,3 mg

Demencia leve a moderada de tipo Alzheimer

Demencia leve a moderada asociada con la enfermedad de Parkinson

Dosis inicial y titulación hacia la dosis efectiva: el tratamiento se inicia con un parche de Exelon® 5 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 de Exelon® 10, dosis eficaz recomendada, que puede ser administrada por el tiempo que sea necesario mientras proporcione un beneficio terapéutico al paciente.

La respuesta individual a rivastigmina puede variar y algunos pacientes probablemente obtengan un mayor beneficio con dosis más altas. La administración subsiguiente de Exelon® parche 15 dependerá siempre de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se hará únicamente tras un período terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

Interrupción del tratamiento

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales existentes (p. ej.: temblores) se debe suspender momentáneamente el tratamiento hasta la desaparición de dichos efectos. Si el tratamiento con el parche se ha

3566

ORIGINAL

FOLIO

377

MEX

A.N.M.A.

FOLIO

377

MEX

interrumpido sólo por hasta tres días, se puede reanudar a la misma dosis. En caso contrario, se debe reanudar con el parche de Exelon® 5.

Si los efectos adversos persisten al reinstaurar el tratamiento, debe reducirse momentáneamente la dosis hasta la anteriormente tolerada por el paciente.

Reemplazo de las cápsulas:

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

El paciente que recibe una dosis menor a 6 mg al día de rivastigmina oral puede recibir el parche de Exelon® 5.

El paciente que recibe una dosis de 6 a 12 mg al día de rivastigmina oral puede recibir directamente el parche de Exelon® 10.

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

Poblaciones especiales (ver "ADVERTENCIAS")

Pacientes con un peso corporal menor a 50 Kg

Se debe tener precaución al titular la dosis en estos pacientes, ya que pueden experimentar mayor cantidad de efectos adversos. Se debe titular la dosis cuidadosamente y monitorear a estos pacientes por posibles reacciones adversas (por ejemplo: náuseas y vómitos excesivos) y considerar la reducción de la dosis en caso de que estas reacciones se desarrollen.

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.

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 debe ser reemplazado por uno nuevo después de 24 horas.

Instrucciones importantes para la administración (Pacientes y cuidadores deben ser instruidos)

- Se debe eliminar el parche del día anterior antes de aplicar uno nuevo.
- El parche debe ser reemplazado por uno nuevo luego de 24 horas. Se colocará únicamente un solo parche a la vez (ver "SOBREDOSIFICACION").
- 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 (por ejemplo: otro punto en la parte superior de la espalda)
- Se debe presionar firmemente el parche por lo menos 30 segundos usando la palma de la mano hasta que sus bordes se hayan adherido bien.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iñiguez
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



- Si el parche se despega, se debe aplicar uno nuevo por el resto del día, reemplazándolo como es habitual, a la misma hora del día siguiente.
- Los parches se pueden utilizar en cualquier situación de la vida diaria, incluso al bañarse o cuando hace calor.
- El parche no debe exponerse a fuentes de calor externas (por ejemplo: excesiva luz solar, saunas, solárium) por largos periodos de tiempo.
- No se debe cortar el parche.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Exelon® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad a rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a excipientes de la formulación (ver "FORMULA").
- Antecedentes de reacciones en el sitio de aplicación, sugestiva de dermatitis alérgica de contacto tras el uso de parches transdermales de rivastigmina (ver "ADVERTENCIAS - Reacciones del sitio de aplicación Reacciones de la piel").

ADVERTENCIAS

Mal uso de la medicación y errores en la posología que resulten de una sobredosificación

El mal uso de esta medicación y los errores en la posología de Exelon® parche han resultado en serios efectos adversos; algunos de los cuales han requerido hospitalización y raramente han conducido a la muerte (Ver "SOBREDOSIFICACION"). La mayoría de los malos usos y de los errores en la posología han estado relacionados con la no remoción del parche viejo cuando se agrega el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Los pacientes y sus cuidadores deben ser instruidos acerca de las Instrucciones importantes para la administración de Exelon® parche transdermal. (Ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

Trastornos Gastrointestinales

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 por más de tres días, la terapia debe reanudarse con el parche de Exelon®5.

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

Pérdida de peso

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Otras reacciones adversas resultantes de la actividad colinérgica incrementada

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

- Pacientes con síndrome de disfunción sinusal o de trastornos de la conducción cardiaca (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 parasimpaticomiméticos pueden inducir o agravar dichos trastornos.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Como otros parasimpaticomiméticos, rivastigmina puede agudizar los síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento con cápsulas de Exelon®, se ha observado un recrudecimiento de los síntomas parkinsonianos, especialmente de los temblores. Estos efectos adversos pueden también ocurrir con Exelon® parches, particularmente con Exelon® 15 que proporciona una mayor exposición (ABC) que las capsulas de 6 mg de Exelon® administradas dos veces al día.

Reacciones en el sitio de aplicación y Reacciones de la piel

Pueden ocurrir reacciones dérmicas en el sitio de aplicación de Exelon® Parche, y las mismas son generalmente de intensidad leve o moderada. (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Estas reacciones no son en sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina puede provocar dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el sitio de aplicación se extienden más allá del tamaño del parche, si existe evidencia de una reacción local más intensa (por ejemplo, eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente en un plazo de 48 horas después de la remoción del parche. En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento (ver "CONTRAINDICACIONES").

En los pacientes que desarrollan reacciones en la zona de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a Exelon® Parche y que aún así requieran rivastigmina, el tratamiento debe ser cambiado a rivastigmina por vía oral sólo después de pruebas de alergia negativas y bajo estricta supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina debido a la exposición al parche, no sean capaces de recibir rivastigmina en ninguna formulación.

Ha habido reportes aislados post-comercialización de pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad cutánea diseminadas cuando se administró rivastigmina, independientemente de la vía (oral, transdermal). En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento (ver "CONTRAINDICACIONES"). Pacientes y cuidadores deben ser instruidos en consecuencia.

Poblaciones especiales

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 Kg pueden experimentar más reacciones adversas y, por este motivo, pueden ser más propensos a discontinuar el tratamiento. Se debe titular la dosis cuidadosamente y monitorear a estos pacientes por posibles reacciones adversas (por ejemplo: náuseas y vómitos excesivos) y considerar la reducción de la dosis en caso de que estas reacciones se desarrollen. (Ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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 de Exelon® 10 en dichos pacientes (ver "Farmacocinética").

PRECAUCIONES

Interacciones

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

La hidrólisis por medio de esterasas es la principal vía de transformación metabólica de 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 rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina. La administración de rivastigmina no afecta al mayor tiempo de protrombina inducido por 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, rivastigmina no debe administrarse simultáneamente con otros parasimpaticomiméticos y puede interferir la actividad de los fármacos anticolinérgicos. Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede potenciar los efectos de los miorrelejantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Se ignora si Exelon® se excreta en la leche humana; las pacientes que reciben Exelon® no deben amamantar.

Insuficiencia renal

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso pediátrico de rivastigmina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

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

Las reacciones adversas (Tablas 5 y 6) se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuentes, aplicando la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raros* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raros* ($< 1/10000$), incluyendo casos aislados.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en 1871 pacientes con demencia tipo Alzheimer tratados entre 24 y 48 semanas en estudios clínicos aleatorizados comparativos con parches de Exelon® en todas sus dosis (desde «Exelon® 5» hasta «Exelon® 20»)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia, disminución del apetito.

Poco frecuente: Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad, depresión, insomnio.

Poco frecuentes: Agitación, delirio, alucinaciones, agresividad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea.

Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, hiperactividad psicomotriz.

Trastornos cardíacos

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dispepsia, abdominalgia.

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

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: Incontinencia urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperhidrosis.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<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>Poco frecuentes:</i>	Dermatitis de contacto, malestar general.
<i>Raras:</i>	Caídas.
Pruebas complementarias	
<i>Frecuentes:</i>	Disminución de peso.
Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuente:</i>	Infección del tracto urinario.

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas durante un período de 24 semanas en estudios clínicos abiertos realizados en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Exelon® parches

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitizian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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

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

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®.

Frecuencia desconocida: hepatitis, inquietud, síndrome de seno enfermo, anomalías en las pruebas de función hepática, reacciones de hipersensibilidad cutánea diseminadas.

Reacciones adversas adicionales reportadas con Exelon® cápsulas o solución oral

Muy raras: vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.

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

Frecuentes: temblor, confusión.

Información de estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con Exelon® Parches

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en pacientes con demencia de Alzheimer tratada con Exelon® Parches.

Tabla 7 Eventos adversos (EA) observados en los pacientes con demencia de Alzheimer del estudio clínico específico de 24 semanas de duración, comparativo y doble ciego (con una frecuencia igual o superior al 2% en todos los grupos de parches de Exelon®).

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



	Grupo tratado con Exelon® parche 10 n (%)	Grupo tratado con Exelon® parche 20 n (%)	Exelon® 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 Efectos Adversos	147 (50,5)	200 (66,0)	186 (63,3)	139 (46,0)	347(58,4)
Náuseas	21 (7,2)	64 (21,1)	68 (23,1)	15 (5,0)	85(14,3)
Vómitos	18 (6,2)	57 (18,8)	50 (17,0)	10 (3,3)	75(12,6)
Diarrea	18 (6,2)	31 (10,2)	16 (5,4)	10 (3,3)	49(8,2)
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)

Reacciones en el sitio de aplicación (Irritación de la piel)

En el ensayo clínico de 24 semanas, comparativo con placebo, los casos de irritación cutánea se catalogaron por separado según una escala de irritación que el investigador evaluaba, pero no como eventos adversos, a menos que cumplieren con los criterios establecidos para los eventos adversos graves. 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.

En el ensayo clínico de 48 semanas, comparativo con fármaco activo de referencia, los casos de irritación cutánea se catalogaron como eventos adversos notificados bien por el paciente o bien por el cuidador. Los eventos de irritación cutánea que se notificaron con mayor frecuencia durante las primeras 24 semanas del período doble ciego en los grupos a los que se les aplicaba Exelon® parche 15 y Exelon® parche 10, respectivamente, fueron el eritema en el sitio de aplicación (5,7% vs. 4,6%) y el prurito en el sitio de aplicación (3,6% vs. 2,8%). Los porcentajes disminuyeron con el tiempo (>24 semanas) en el grupo de Exelon® parche 15 como en el de Exelon® parche 10: eritema en el sitio de la aplicación (0,8% vs. 1,6%) y prurito en el sitio de la aplicación (0,4% vs. 1,2%), respectivamente. El prurito en el sitio de la aplicación dio lugar a la suspensión definitiva del tratamiento en el 1,1% de los pacientes de cada uno de los grupos terapéuticos durante toda la fase de 48 semanas con doble enmascaramiento. Casi todas las reacciones en el sitio de aplicación fueron de intensidad leve o moderada y únicamente

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

se las calificó de graves en menos del 2% de los pacientes. Ver "ADVERTENCIAS - Reacciones en el sitio de aplicación - Reacciones de la piel".

En ninguno de estos estudios ha sido posible realizar una comparación directa de los porcentajes de acontecimientos de irritación cutánea, y ello a causa de los diferentes métodos utilizados para la recogida de datos.



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 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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACIONES

Exelon® Parche 5 y 10: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 sistemas terapéuticos transdérmicos, siendo estos dos últimos de "Uso exclusivo hospitalario".

Exelon® Parche 15: Envases conteniendo 7, 30 y 60 sistemas terapéuticos transdérmicos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura menor de 25°C.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

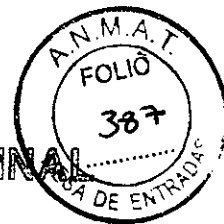
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 01/02/2013 Sin NI.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

INFORMACION PARA EL PACIENTE

3566



ORIGINAL

EXELON® PARCHE 5
EXELON® PARCHE 10
EXELON® PARCHE 15

RIVASTIGMINA

Sistema Terapéutico Transdérmico (Parche Transdermal)
Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar Exelon® Parche.

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

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

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

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

En este prospecto

¿Qué es Exelon® y para qué se utiliza?

Antes de aplicar los parches de Exelon®

Forma de utilizar los parches de Exelon®

Posibles efectos adversos.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Información Adicional

¿Qué es Exelon® Parche y para qué se utiliza?

Exelon® pertenece a una clase de sustancias conocidas como «inhibidores de la colinesterasa». La sustancia activa de Exelon® es rivastigmina.

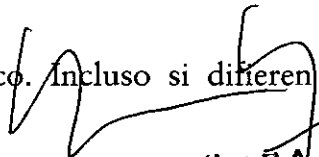
Se utiliza para el tratamiento de los trastornos de la memoria y la demencia en los pacientes con enfermedad de Alzheimer o de Parkinson.

En los pacientes con demencia de Alzheimer, algunas células nerviosas mueren en el cerebro, lo que resulta en bajos niveles del neurotransmisor acetilcolina (una sustancia que permite a las células nerviosas comunicarse entre sí). Rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que degradan la acetilcolina: la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Mediante el bloqueo de estas enzimas, Exelon® permite que los niveles de acetilcolina se incrementen en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Antes de aplicar los parches de Exelon®

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

Lea la siguiente información antes de aplicar Exelon® Parche.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

356 ORIGINAL



No aplique Exelon® Parche

- Si usted es alérgico (hipersensible) a rivastigmina (el principio activo de Exelon® Parche) o a cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente en este prospecto.
- Si usted ha padecido reacciones alérgicas a un medicamento similar alguna vez.
- Si usted ha tenido reacciones de la piel que se extienden más allá del tamaño del parche, si existe una reacción local más intensa (por ejemplo, ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si los síntomas no mejoran significativamente en un plazo de 48 horas después de la remoción del parche.

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

Tenga un especial cuidado con Exelon® Parche

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

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

Avise a su médico de inmediato si usted muestra inflamación de la piel, ampollas o hinchazón de la piel que están aumentando y expandiéndose.

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

Uso de otros medicamentos

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

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

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

Administración de Exelon® Parche con bebidas y alimentos

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Niños y adolescentes

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

Embarazo y lactancia

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

Dígale a su médico si está embarazada o planea estarlo.

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

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

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

Conducción de vehículos y manejo de maquinarias

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

Forma de utilizar Exelon® parche

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

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

¿Cuántos Exelon® Parches aplicar?

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

¿Cómo comenzar el tratamiento?

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

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

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

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

¿Dónde aplicar un parche de Exelon®?

- Antes de aplicar Exelon® Parche, asegúrese que su piel esté:
 - limpia y seca y no tenga vello.

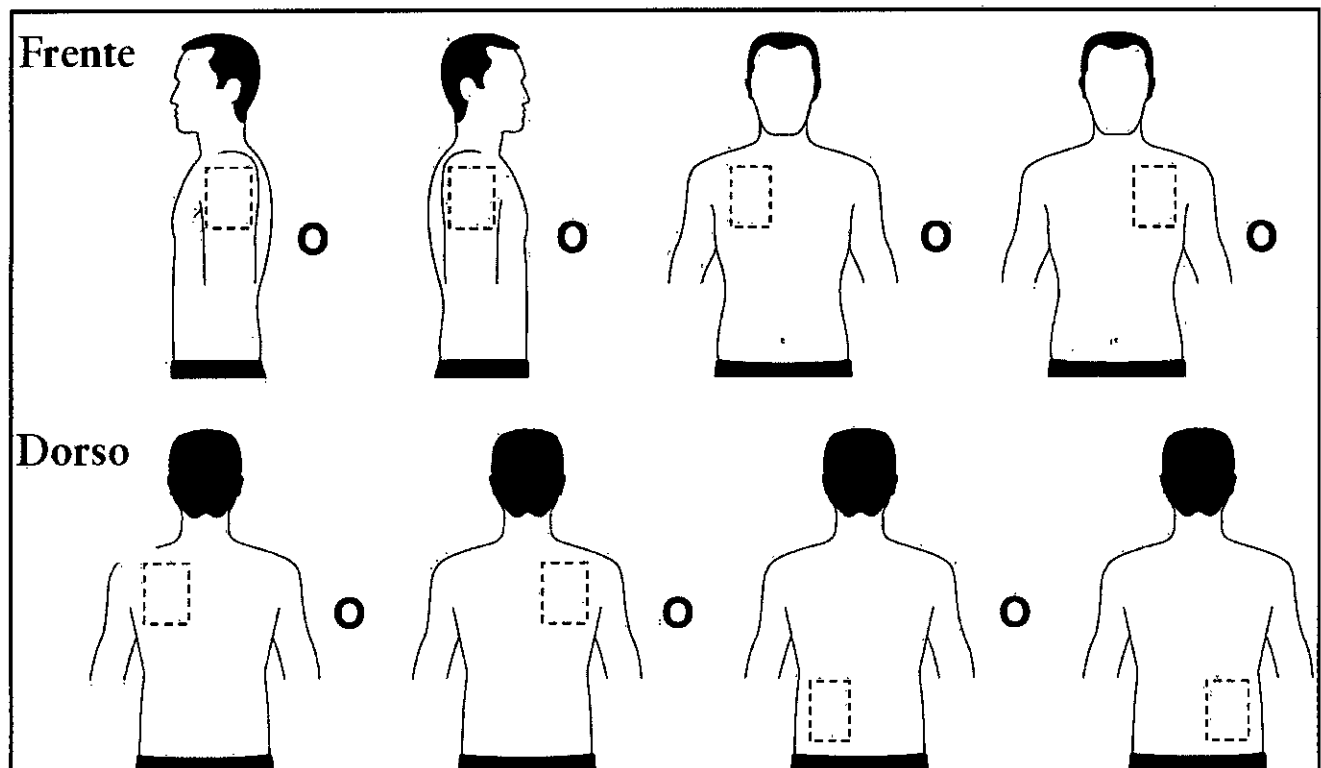

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

- libre de polvo, aceite, humectante o loción (estos elementos pueden impedir que el parche se adhiera adecuadamente a la piel).
- libre de heridas, sarpullido y/o irritaciones.

Cada 24 horas, por favor retire con cuidado cualquier Exelon® Parche existente antes de colocar uno nuevo. Haberse aplicado varios parches en su cuerpo puede hacerlo quedar expuesto a una cantidad excesiva de este medicamento que podría ser potencialmente peligroso.

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

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



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

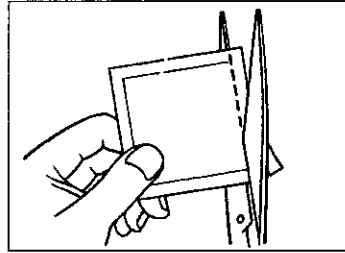
¿Cómo aplicar Exelon® Parche?

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

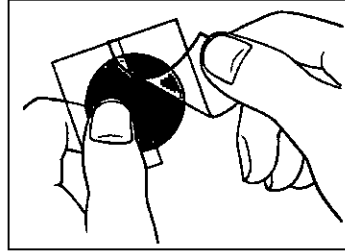
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Cada 24 horas, por favor retire con cuidado cualquier Exelon® Parche existente antes de colocar uno nuevo. Haberse aplicado varios parches en su cuerpo puede hacerlo quedar expuesto a una cantidad excesiva de este medicamento que podría ser potencialmente peligroso.

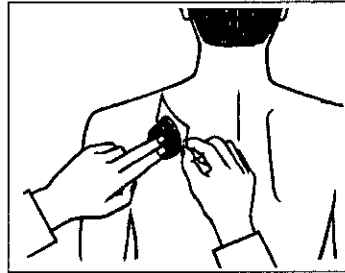
- Cada parche se acondiciona en su propio sobre protector sellado.
No abra el sobre hasta que usted esté listo para aplicarse el parche.
- Corte el sobre por la línea de puntos o la muesca y extraiga el parche.



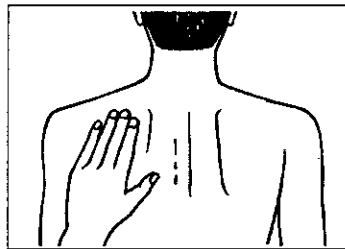
- Una membrana de protección recubre la parte adhesiva del parche.
Desprenda la mitad de la membrana y no toque la parte adhesiva del parche con los dedos.



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



- Luego, presione firmemente el parche con la palma de la mano por al menos 30 segundos, hasta que los bordes se adhieran bien.

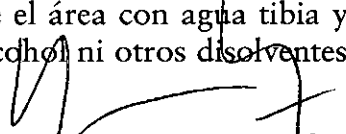


- Si le parece útil, puede escribir sobre Exelon® Parche (el día de la semana, por ejemplo) con un bolígrafo de punta fina.

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

¿Cómo retirar Exelon® Parche?

Tire suavemente del borde del parche hasta desprender el parche por completo de la piel. En caso de que quede residuo de adhesivo en su piel, remoje suavemente el área con agua tibia y jabón suave o use aceite de bebé para sacarlo. No se deben utilizar alcohol ni otros disolventes líquidos (quitaesmalte de uñas u otros disolventes).


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado





¿Cómo desechar Exelon® Parche?

Una vez que ha despegado el parche, dóblelo por la mitad con los lados adhesivos hacia adentro y presiónelos. Coloque el parche utilizado en su sobre original y elimínelo con cuidado fuera del alcance y de la vista de los niños. Lávese las manos con jabón y agua después de remover el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se ponen rojos después de manipular el parche, lave inmediatamente con abundante agua y acuda al médico si los síntomas no se resuelven.

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

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

¿Qué hacer si Exelon® Parche se despega?

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

¿Cuándo y por cuánto tiempo debe aplicarse Exelon® Parche?

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

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

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

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

Si usted aplica más Exelon® Parche de lo debido

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

Si se olvidó de aplicar Exelon® Parche

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Si deja de aplicarse Exelon® Parche

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

Posibles efectos adversos

Como con todos los medicamentos, los pacientes que usan Exelon® Parche pueden experimentar efectos adversos.

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

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

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

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

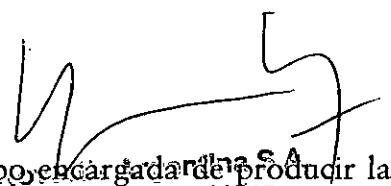
Efectos adversos muy frecuentes y frecuentes

Muy frecuentes

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

Frecuentes

- Pérdida del apetito.
- Ansiedad.
- Somnolencia.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Malestar estomacal después de las comidas.
- Dolores estomacales.
- Incontinencia urinaria (incapacidad para retener adecuadamente la orina).
- Reacciones en la piel en los lugares de aplicación (enrojecimiento, picazón, irritación, hinchazón).
- Fatiga.
- Debilidad.
- Pérdida de peso.
- Infección del tracto urinario (infección de la parte del cuerpo encargada de producir la orina).


 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

Frecuentes

- Depresión.

Poco frecuentes

- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de líquido).
- Confusión severa.
- Alucinaciones (ver, sentir o escuchar cosas que en realidad no están ahí).
- Accidente cerebrovascular (pérdida de coordinación, dificultad al hablar y signos de desorden cerebral).
- Desmayos.
- Problemas con el ritmo cardíaco (latido cardíaco irregular o rápido o lento).
- Úlcera gástrica y hemorragia gastrointestinal (sangre en las heces o al vomitar).

Muy raras

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

Frecuencia desconocida

- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento de la esclerótica de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).
- Inflamación de la piel, ampollas o hinchazón de la piel que están aumentando y expandiéndose.

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

Otros efectos adversos

Poco frecuentes

- Agitación.
- Agresión.
- Dificultad para dormir.
- Hiperactividad (nivel inusualmente elevado de actividad, inquietud).
- Sudoración.
- Malestar generalizado.

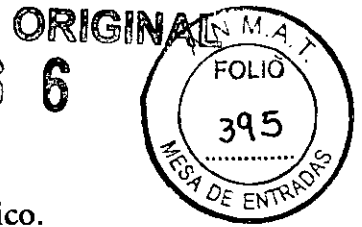
Raros

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

Muy raras

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Frecuencia desconocida

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

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

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

Frecuentes

- Confusión y temblores.

Raras

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

Muy raros

- Vómitos intensos que pueden producir la ruptura del esófago.

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

*Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o
comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

No utilice Exelon® Parche después de la fecha de vencimiento indicada en la caja y en el sobre.
Conserve Exelon® Parche a una temperatura menor de 25°C.
No use ningún parche Exelon® que está dañado o muestra signos de deterioro.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Información Adicional

Presentaciones

Exelon® Parche 5 y 10: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 sistemas terapéuticos transdérmicos, siendo estos dos últimos de "Uso exclusivo hospitalario".

Exelon® Parche 15: Envases conteniendo 7, 30 y 60 sistemas terapéuticos transdérmicos.

Fórmula

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

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

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 9,5 mg/24 horas.....18 mg
Excipientes:

Vitamina E 0,09 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 12 mg, adhesivo acrílico
29,94 mg, aceite de silicona 0,30 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 29,67 mg.

Cada sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal) de 15 cm² de Exelon® Parche 15
contiene:

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 13,3 mg/24 horas.....27 mg

Excipientes: vitamina E 0,135 mg, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 18 mg,
adhesivo acrílico 44,91 mg, aceite de silicona 0,45 mg, adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 44,505
mg.

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

Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 01/02/2013 Sin NI.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

EXELON® PARCHE 15

RIVASTIGMINA

Sistema Terapéutico Transdérmico (Parche transdermal)

Venta bajo receta

Industria Alemana

Fórmula

Cada sistema terapéutico transdérmico (parche transdermal) de 15 cm² de Exelon®

Parche 15 contiene:

Rivastigmina base; tasa de liberación *in vivo* de 13,3 mg/24 horas.....27 mg

Excipientes.....C.S.

Posología

Según prescripción medica

Conservar a una temperatura menor de 25°C

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 46.670

Contenido

Envases conteniendo 7 sistemas terapéuticos transdérmicos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme, Alemania

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina


Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 30 y 60 Sistemas terapéuticos transdérmicos solo se diferencian en su contenido.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de As. Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado