



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº - 10303

BUENOS AIRES, 15 SEP 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006218-16-6 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EXELON 5 - 10 - 15 / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPEUTICO TRANSDERMICO (PARCHE TRANSDERMAL), RIVASTIGMINA BASE 5 cm<sup>2</sup> (9 mg) - 10 cm<sup>2</sup> (18 mg) - 15 cm<sup>2</sup> (27 mg) - EXELON / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, RIVASTIGMINA (COMO HIDROGENO TARTRATO) 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg; 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 la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

*VP*

*VP*



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°  
-10303

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EXELON 5 - 10 - 15 / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPEUTICO TRANSDERMICO (PARCHE TRANSDERMAL), RIVASTIGMINA BASE 5 cm<sup>2</sup> (9 mg) - 10 cm<sup>2</sup> (18 mg) - 15 cm<sup>2</sup> (27 mg)

VP



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

DISPOSICIÓN Nº - 10303

- EXELON / RIVASTIGMINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, RIVASTIGMINA (COMO HIDROGENO TARTRATO) 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, aprobada por Certificado Nº 46.670 y Disposición Nº 6392/97, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 208 a 224, 233 a 249 y 258 a 274, para los prospectos, de fojas 225 a 232, 250 a 257 y 275 a 282, para la información para el paciente (CAPSULAS) y de fojas 284 a 306, 318 a 340 y 352 a 374, para los prospectos y de fojas 307 a 317, 341 a 351 y 375 a 385, para la información para el paciente (PARCHES).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6392/97 los prospectos autorizados por las fojas 208 a 224 y 284 a 306 y la información para el paciente autorizada por las fojas 225 a 232 y 307 a 317, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.670 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

VP  
[Handwritten signatures and initials]



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº  
-10303

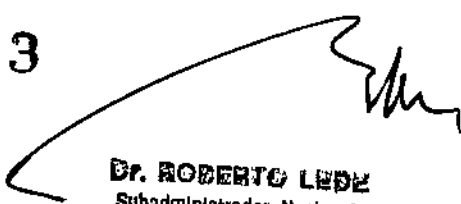
disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006218-16-6

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

-10303

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **10303** 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 5 - 10 - 15 / RIVASTIGMINA,  
Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPEUTICO  
TRANSDERMICO (PARCHE TRANSDERMAL), RIVASTIGMINA BASE 5 cm<sup>2</sup>  
(9 mg) - 10 cm<sup>2</sup> (18 mg) - 15 cm<sup>2</sup> (27 mg) - EXELON / RIVASTIGMINA,  
Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, RIVASTIGMINA (COMO  
HIDROGENO TARTRATO) 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 4069/16.	Prospectos de fs. 208 a 224, 233 a 249 y 258 a 274, corresponde desglosar de fs. 208 a 224. Información para el paciente de fs. 225 a

*Handwritten signature*

VP

*Handwritten mark*

*Handwritten mark*



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

		232, 250 a 257 y 275 a 282, corresponde desglosar de fs. 225 a 232 (CAPSULAS). Prospectos de fs. 284 a 306, 318 a 340 y 352 a 374, corresponde desglosar de fs. 284 a 306. Información para el paciente de fs. 307 a 317, 341 a 351 y 375 a 385, corresponde desglosar de fs. 307 a 317.-
--	--	--

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 **15 SEP 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-006218-16-6

DISPOSICIÓN N° **-10303**

Jfs

**DR. ROBERTO LEBB**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



10303208

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

05 SEP 2016

EXELON®  
RIVASTIGMINA

Cápsulas

Industria Española

Venta bajo Receta

**FÓRMULA**

Cada cápsula de Exelon® 1,5 mg contiene:

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

Cada cápsula de Exelon® 3 mg contiene:

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

Cada cápsula de Exelon® 4,5 mg contiene:

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

Cada cápsula de Exelon® 6 mg contiene:

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

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



## INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderada de tipo Alzheimer. Tratamiento de pacientes con demencia leve a moderada 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 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 rivastigmina aumenta selectivamente la disponibilidad de acetilcolina en la corteza del hipocampo. Por lo tanto, Exelon® puede tener un efecto beneficioso en el déficit cognitivo mediado 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  $\beta$  (APP), y por lo tanto de las placas amiloides, una de las principales características anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer.

Rivastigmina interactúa con su enzima diana formando un complejo unido de manera covalente que inactiva temporalmente la enzima. En sujetos sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el Líquido Cefaloraquídeo (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 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 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 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.

### Farmacocinética

#### Absorción

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

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





absoluta a continuación de una dosis de 3 mg es de alrededor del 36%. La administración de rivastigmina cápsulas con el alimento demora la absorción ( $t_{m\acute{a}x}$ ) en 90 min y reduce la  $C_{m\acute{a}x}$ , incrementando la ABC en aproximadamente el 30%.

### Distribución

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

### Metabolismo


Rivastigmina es metabolizada de manera rápida y extensa (la vida media en plasma es de aproximadamente 1 hora), principalmente por vía de la hidrólisis al metabolito decarbamilatado, mediada por la colinesterasa. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basado en estudios *in vitro*, no se espera que haya interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por las siguientes isoenzimas del citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6 [107, 108]. De acuerdo con las evidencias de estudios en animales, se hallan mínimamente involucradas en la metabolización de 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.

### Poblaciones especiales

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

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



### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

## Estudios Clínicos

### 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 mini examen 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.

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



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.

Resultados similares fueron observados con Exelon® capsulas 6 mg dos veces por día en estudios clínicos controlados conducidos en pacientes chinos con demencia leve a moderada de tipo Alzheimer.

#### Estudios clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson ha quedado demostrada en un estudio multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo, así como en la fase extendida del mismo, sin ciego, de 24 semanas de duración. Los pacientes que participaron en dicho estudio obtuvieron puntuaciones de entre 10 y 24 en el mini examen 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.

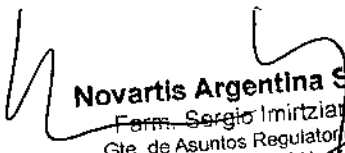
  
Novartis Argentina S.A.  
Firm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aporerado



Tabla 1

Demencia asociada con la enfermedad de Parkinson	ADAS-cog Exelon®	Placebo	ADCS-CGIC Exelon®	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
<b>Valor de p</b>	<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
<b>Valor de p</b>	< 0,001 <sup>1</sup>		< 0,001 <sup>2</sup>	

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

<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.


### Datos de toxicidad preclínica

#### Toxicidad aguda

Los valores estimados de dosis letal media (LD<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub>) en las ratas fueron de 8,1 mg de base/Kg en los machos y de 13,8 mg de base/Kg en las hembras.

#### Toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios efectuados en ratas, ratones, perros, cerdos enanos y monos (con dosis máximas de 3,8 mg; 6,3 mg; 2,5 mg; 6,0 mg y 6,3 mg de base/Kg/día, respectivamente) proporcionaron indicios de una estimulación colinérgica de los sistemas nervioso central y periférico. La tolerabilidad vitalicia de los animales a 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.

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



### *Mutagenicidad*

Rivastigmina careció de poder mutágeno en los ensayos de mutación génica, y daño primario del ADN *in vitro*. En los ensayos de aberraciones cromosómicas *in vitro* se observó un ligero aumento del número de células portadoras de aberraciones cromosómicas cuando se utilizaron concentraciones muy altas. Sin embargo, como no se observaron indicios de actividad clastógena en la prueba más importante de prueba de micronúcleo que evaluó daño cromosómico *in vivo*, es bastante probable que los resultados observados *in vitro* fuesen falsos positivos. Además, el metabolito mayor NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en un test *in vitro*, indicando que el compuesto no tiene potencial genotóxico.

### *Carcinogenicidad*

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

### *Toxicidad en el sistema reproductor*

Los estudios por vía oral en ratas y conejas grávidas con dosis de hasta 2,3 mg de base/Kg/día no arrojaron indicios de que 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.

### *Tolerancia local*

En un estudio en conejos, se identificó que rivastigmina podría irritar potencialmente los ojos o las mucosas. Ver POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN.

## POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

### **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 esté 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

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



asimismo en la tolerancia de las dosis previamente administradas y pueden considerarse después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento con cada dosis precedente.

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

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

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

**Dosis máxima recomendada:** 6 mg dos veces al día.

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

Si el tratamiento fuera interrumpido por más de 3 días, al reiniciarse el mismo deberá hacerse con la mínima dosis, debiéndose titularse como se describe arriba.

#### Poblaciones especiales

*Niños y adolescentes (menores de 18 años)*

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

#### *Insuficiencia renal o hepática*

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

#### CONTRAINDICACIONES

Exelon® está contraindicado en los pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a rivastigmina o a otros derivados del carbamato, o a cualquiera de los excipientes de la fórmula (ver "FÓRMULA").
- Antecedentes de reacciones en el sitio de aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto tras el uso de parches transdermales de rivastigmina (ver "ADVERTENCIAS -

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

Reacciones de la piel”).

ORIGINAL

—10303



## ADVERTENCIAS

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

El tratamiento siempre debe iniciarse con una dosis de 1,5 mg dos veces al día y ajustarse la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento ideal para el paciente. Si el tratamiento se interrumpe durante más de 3 días, debe reiniciarse con la dosis mínima diaria para reducir la posibilidad de reacciones adversas (por ejemplo, vómitos severos) (ver “POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

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

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

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

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

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede inducir o 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 temblor.

## Reacciones de la piel

En los pacientes que desarrollan reacciones en la zona de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a Exelon® Parche y que aun 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 tomar rivastigmina en forma alguna. 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”). Ha habido reportes aislados post-comercialización de pacientes que experimentaron dermatitis

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



alérgica (diseminada) cuando se administró rivastigmina, independientemente de la vía (transdermal). En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento ("CONTRAINDICACIONES"). Pacientes y cuidadores deben ser instruidos en consecuencia.

### Poblaciones especiales

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

### PRECAUCIONES

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

### Interacciones

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

#### *Interacciones anticipadas que resultan en un uso concomitante no recomendado*

##### *Metoclopramida*

Teniendo en cuenta la posibilidad de un efecto extra-piramidal aditivo no se recomienda el uso concomitante de metoclopramida y rivastigmina.

##### *Fármacos que actúan sobre el sistema colinérgico*

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos parasimpaticomiméticos debido al posible efecto aditivo. Rivastigmina también puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

##### *Relajantes musculares del tipo succinilcolina*

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia.

### Interacciones observadas a ser consideradas

#### *Beta-bloqueantes*

Los efectos aditivos que conducen a la bradicardia (que puede resultar en síncope) han sido reportados con el uso combinado de diferentes beta-bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-bloqueantes cardioselectivos estén asociados a un mayor riesgo, pero los informes también se han recibido de pacientes usando otros beta-bloqueantes.

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



ORIGINAL



-10303

### *Interacción con nicotina*

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en los pacientes con demencia de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras dosis de rivastigmina en cápsulas orales de hasta 12 mg/día.

### **Interacciones con fármacos concomitantes comúnmente utilizados**

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

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

### **Mujeres en edad fértil, Embarazo, Lactancia y fertilidad**

#### *Mujeres en edad fértil*

No se dispone de información sobre los efectos de rivastigmina en mujeres en edad fértil.

#### *Embarazo*

En animales en período de gestación, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. No se sabe si esto ocurre en humanos. La seguridad de Exelon® en mujeres embarazadas no ha sido establecida aún. Únicamente se tratarán con Exelon® las mujeres embarazadas, cuando el médico considere que el potencial beneficioso es mayor con respecto al riesgo para el feto.

#### *Lactancia*

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

#### *Fertilidad*

En ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos de rivastigmina en la fertilidad o en la performance reproductiva de la generación de los padres o en su descendencia (Ver Datos de toxicidad preclínica). No hay información disponible sobre los efectos de rivastigmina en la fertilidad humana.

### **Uso en pacientes con trastornos renales o hepáticos**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con trastornos renales o hepáticos.

### **Efectos en pacientes que manejan o usan máquinas**

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

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

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

### REACCIONES ADVERSAS

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

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

Tabla 2 Reacciones adversas acumuladas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon<sup>®</sup> cápsulas

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Muy rara:</i>	Infección urinaria.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuente:</i>	Agitación, confusión, pesadillas, ansiedad.
<i>Poco frecuente:</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>Poco frecuente:</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>Poco frecuente:</i>	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática.



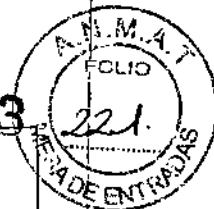
- 10303

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuente:</i>	Hiperhidrosis.
<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>Poco frecuente:</i>	Caídas.
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuente:</i>	Pérdida de peso.

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

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

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



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

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

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

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

Otras reacciones adversas de informes post-comercialización espontáneos (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han identificado con Exelon® cápsulas basado en los informes post-comercialización espontáneos. Debido a que estas reacciones son

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

ORIGINAL



reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia.

-1030-

*Frecuencia desconocida:*

Deshidratación,

Agresión, inquietud, síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer.

Síndrome del seno enfermo.

Hepatitis.

Dermatitis alérgica (diseminada)

**Otras reacciones adversas que se han reportado con Exelon® Parche**

*Frecuente:* incontinencia urinaria.

*Poco frecuentes:* accidente cerebrovascular, síndrome confusional agudo ("delirium"), hiperactividad psicomotriz.


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

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

La Tabla 4 compendia el número y el porcentaje de pacientes del mismo estudio que padecieron 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. (Estudio B2311)

	Exelon®	Placebo
	n (%)	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)	

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

ORIGINAL

102030



Trastorno del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Trastorno del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez osteomuscular	3 (0,8)	0
Escalofríos	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

### SOBREDOSIFICACIÓN

La mayoría de los accidentes por sobredosis no están asociados con signos y síntomas clínicos. Cuando éstos ocurren, incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareo, temblor, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado confusional, hiperhidrosis, hipertensión, alucinaciones y malestar. La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa pueden resultar en una crisis colinérgica caracterizada por náuseas severas, vómitos, salivación, traspiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es una posibilidad y puede resultar en muerte si los músculos respiratorios están involucrados. [106] Debido a los conocidos efectos vagotónicos de los inhibidores de la colinesterasa, puede también ocurrir bradicardia y/o síncope.

Raramente se ha comunicado un desenlace fatal con sobredosis de rivastigmina y la relación con rivastigmina fue incierta. Los síntomas de sobredosis y los resultados varían de un paciente a otro, y no se puede predecir la severidad del resultado en relación a la magnitud de la sobredosificación.

#### Tratamiento

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

En caso de sobredosis masiva puede usarse la atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg / Kg de sulfato de atropina por vía IV, basándose las dosis siguientes en la respuesta clínica.

No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

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

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247**

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

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

ORIGINAL



- 10303

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 14, 28 ó 56 cápsulas.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

- Conservar a menos de 30°C.

**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 158, 08210, Barberá del Valles, España.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 04/03/2016

2015-PSB/GLC-0798-s

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

ORIGINAL



-10303

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EXELON®  
RIVASTIGMINA

Cápsulas

Industria Española

Venta bajo Receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Exelon®

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.

Fórmula

Cada cápsula de Exelon® 1,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....1,5 mg

Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 154,3 mg, gelatina 61,27 mg, óxido de hierro amarillo 0,11 mg, dióxido de titanio 0,62 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojo.....C.S.

Cada cápsula de Exelon® 3 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....3 mg

Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 150,9 mg, gelatina 60,73 mg, óxido de hierro rojo 0,04 mg, óxido de hierro amarillo 0,4 mg, dióxido de titanio 0,83 mg, tinta de impresión a base de óxido de hierro rojo.....C.S.

Cada cápsula de Exelon® 4,5 mg contiene:

Rivastigmina (como hidrógeno tartrato).....4,5 mg

Excipientes: sílica coloidal anhidra 0,8 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg, celulosa microcristalina 148,5 mg, gelatina 60,81 mg, óxido de hierro rojo 0,29 mg, óxido de hierro amarillo 0,28 mg, dióxido de titanio 0,62 mg, tinta de impresión a base de dióxido de titanio.....C.S.

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



ORIGINAL

-10303



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

En este prospecto:

¿Qué es Exelon® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Exelon®

¿Cómo tomar Exelon®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Exelon®?

Presentaciones

¿Qué es Exelon® y para qué se utiliza?

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

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

#### ANTES DE TOMAR EXELON®

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

Lea la siguiente información antes de tomar Exelon®.


No tome Exelon®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a rivastigmina (el principio activo de Exelon®) o a cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente;
- Si usted ha padecido reacciones alérgicas a un medicamento similar alguna vez.
- Si usted ha tenido reacciones de la piel que se extienden más allá del tamaño del parche de Exelon®, 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 usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico antes de tomar Exelon®.

Tenga especial cuidado con Exelon®

- Si tiene reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos y diarrea. Usted puede deshidratarse (pérdida excesiva de líquidos) en caso de vómitos o diarrea prolongada.
- Si usted sufre o ha sufrido de latidos irregulares del corazón.
- Si usted sufre o ha sufrido de úlcera estomacal activa.
- Si usted sufre o ha sufrido de dificultad para orinar.

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



- Si usted sufre o ha sufrido de crisis epilépticas (convulsiones)
- Si usted sufre o ha sufrido de asma o enfermedad respiratoria grave.
- Si usted sufre de temblores.
- Si usted tiene bajo peso corporal (menos de 50 Kg).
- Si tiene problemas renales o hepáticos.

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

Si usted no ha tomado Exelon® durante más de 3 días, no tome la dosis siguiente hasta que haya hablado con su médico.

#### Uso de otros medicamentos

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

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

Exelon® no debe ser administrado junto a metoclopramida (un fármaco usado para aliviar o prevenir las náuseas y vómitos). Puede haber efectos aditivos tales como rigidez en las extremidades o manos temblorosas.

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.

Se debe tener precaución cuando se administra Exelon® junto a beta-bloqueantes (fármacos tales como atenolol, usado para tratar la hipertensión, angina, y otras condiciones cardíacas). Puede haber efectos aditivos tales como bradicardia (frecuencia cardíaca lenta) que puede resultar en síncope (desmayo, pérdida de la consciencia).

#### 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.

#### Pacientes de edad avanzada (de 65 años o más)

Los pacientes de edad avanzada pueden tomar Exelon®.

#### Niños y adolescentes

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

#### Embarazo y Lactancia

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

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

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

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

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

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

#### Conducción de vehículos y manejo de máquinas

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

#### ¿Cómo tomar Exelon®?

Siga cuidadosamente las instrucciones que le ha dado su médico. No exceda la dosis recomendada.

#### ¿Cuánto Exelon® tomar?

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

#### ¿Cuándo tomar Exelon®?

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

#### ¿Cómo tomar Exelon®?

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

#### ¿Por cuánto tiempo tomar Exelon®?

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

Diga a la persona que lo cuida que usted toma Exelon® y también dígame si usted no ha tomado Exelon® durante más de 3 días.

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

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

#### ¿Qué hacer en caso de exceso de Exelon®?

Comuníquese al médico si usted ha tomado accidentalmente más Exelon® de lo indicado. Es posible que usted necesite atención médica. Las personas que han tomado una sobredosis de

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

ORIGINAL

-10308



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.

*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*

**¿Qué hacer en caso de olvido de Exelon®?**

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

**Si usted deja de tomar Exelon®**

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

Si usted no ha tomado Exelon® durante más de 3 días, no tome la siguiente dosis hasta que haya hablado con su médico.

**Posibles Efectos adversos**

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

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

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

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

<i>Muy 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>Raros:</i>	afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes
<i>Muy raros:</i>	afectan al menos 1 de cada 10000 pacientes
<i>Desconocido:</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), vómitos (acto de devolver), diarrea, pérdida de apetito y mareos.

*[Handwritten signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



- 10303

*Frecuentes*

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

**Algunos efectos adversos pueden ser graves***Poco frecuentes*

- Depresión.
- Desmayo.

*Raros*

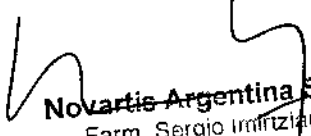
- Convulsiones.
- Dolores de pecho.
- Úlceras de estómago o de duodeno.
- Dolor torácico punzante.

*Muy raros*

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

*Frecuencia desconocida*

- Deshidratación (pérdida demasiada de líquidos).
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento de la esclerótica de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).
- Inflamación de la piel, ampollas o hinchazón de la piel que están aumentando y expandiéndose.
- Rigidez en las extremidades, temblor en las manos (síntomas extrapiramidales).

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



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

### Otros efectos adversos

#### *Poco frecuentes*

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

#### *Raros*

- Erupción cutánea.
- Picazón.

#### *Muy raros*

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

#### *Frecuencia desconocida*

- Agresión.
- Inquietud.

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

### Información adicional para pacientes con Enfermedad de Parkinson

Algunos efectos adversos son menos frecuentes en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson: pérdida de apetito, mareos y diarrea (frecuente).

Algunos efectos adversos son más frecuentes en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson: temblor, caídas accidentales (muy frecuente), deshidratación, dificultad para dormir, inquietud, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson (movimiento muscular anormalmente disminuido, movimientos anormalmente lentos, movimientos incontrolables de la boca, lengua y extremidades), presión sanguínea alta (frecuente), postura anormal con pobre control de movimientos y problemas del ritmo cardíaco (frecuencia rápida y lenta) (poco frecuente).

Algunas reacciones adversas adicionales en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson son: gran producción de saliva, anormal manera de caminar y mareos, hipotensión (frecuente).

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

#### *Frecuentes*

- Incontinencia urinaria (incapacidad para retener adecuadamente la orina).

#### *Poco frecuentes*

- Accidente cerebrovascular (pérdida de coordinación, dificultad al hablar y signos de desorden cerebral).
- Confusión severa.
- Hiperactividad (nivel inusualmente elevado de actividad, inquietud).

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

ORIGINAL  
-10303



Asimismo póngase en contacto con su médico o 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.

¿Cómo conservar Exelon®?

- Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 14, 28 ó 56 cápsulas.

*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*

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

Elaborado en: Novartis Farmaceutica S.A., Ronda de Santa María 158, 08210, Barberá del Valles, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 04-03-2016

2015-PSB/GLC-0798-s



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



- 10303

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

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

RIVASTIGMINA

Sistema Terapéutico Transdérmico (Parche Transdermal)  
Venta bajo receta

Industria Alemana

FÓRMULA

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 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 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 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 cm<sup>2</sup> 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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Enfermedad de Alzheimer

Exelon® Parche transdermal está indicado para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer. Se ha demostrado eficacia en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, moderada y severa.

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Exelon® Parche transdermal está indicado para el tratamiento de la 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





## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

-10303

**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 cerebrosselectivo 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<sup>®</sup> 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.

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 su valor 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<sup>®</sup> 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

Novartis Argentina S.A.

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



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) en el rango investigado de Exelon® (parches de 5 a 20 cm<sup>2</sup>). La exposición a rivastigmina (C<sub>máx</sub> y ABC), si bien es menos pronunciada que con la formulación oral, aumenta de forma sobreproporcional a la dosis conforme se utilizan parches de mayor tamaño. Con la aplicación sucesiva de parches de mayor tamaño (de 5 a 20 cm<sup>2</sup>), 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 ( $[C_{máx}-C_{mín}]/C_{avg}$ ), 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 compartimental, Exelon® Parche 20 suministra una exposición (ABC<sub>24h</sub>) 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 Exelon® parche 10 proporciona una exposición equivalente a la de una dosis oral de alrededor de 6 mg dos veces al día (es decir, 12 mg/día).

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

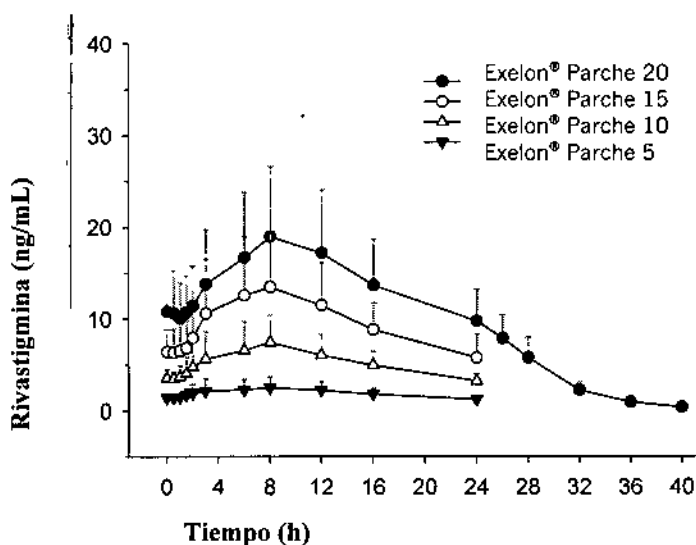
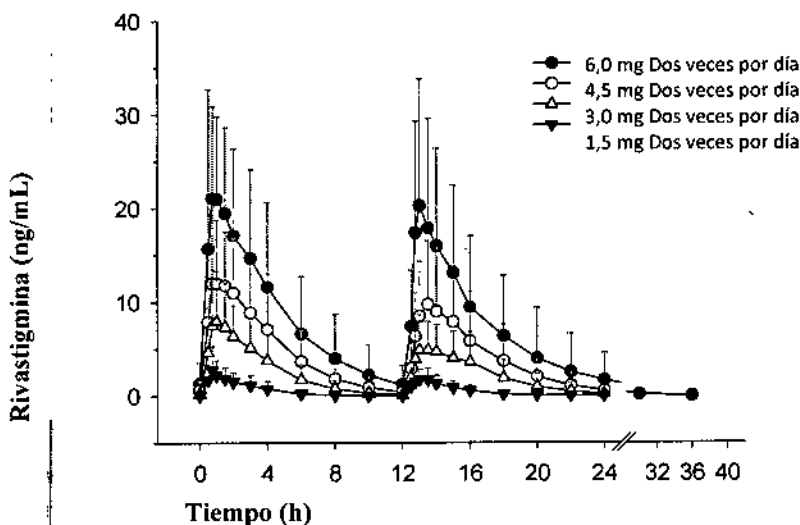


Figura 2 Concentraciones plasmáticas de rivastigmina después de la administración de cápsulas dos veces al día por vía oral



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

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% ( $C_{máx}$ ) 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% ( $C_{máx}$ ) y 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 ( $ABC_{\infty}$ ) 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.

### 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%). Basado en estudios *in vitro*, no se espera que haya interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por las siguientes isoenzimas del citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6. Los estudios realizados 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  $ABC_{\infty}$  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 hepático).

#### *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 [<sup>14</sup>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<sup>®</sup>.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se realizó ningún estudio con parches de Exelon<sup>®</sup> en individuos con insuficiencia hepática. Tras la administración oral, la  $C_{m\acute{a}x}$  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. Tras una dosis oral única de 3 mg o múltiple de 6 mg dos veces al día por vía oral, la depuración oral media de rivastigmina fue de aproximadamente 60 a 65% menor en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=7, Child-Pugh 5-6) y moderada (n=3, Child-Pugh 7-9) (n=10, biopsia probada) respecto a los sujetos sanos (n=10). Estos cambios farmacocinéticos no tuvieron efecto sobre la incidencia y gravedad de los efectos adversos (ver POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y Advertencias).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se realizó ningún estudio con parches de Exelon<sup>®</sup> en individuos con insuficiencia renal. Basado en un análisis de la población, el clearance de creatinina, no mostró un claro efecto en las concentraciones de rivastigmina o sus metabolitos en el estadio de equilibrio. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Estudios clínicos**

##### *Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer*

Se comprobó la eficacia de los parches de Exelon<sup>®</sup> (10, 15 y 20) en los pacientes con demencia leve a moderada 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.

Se comprobó la eficacia de Exelon<sup>®</sup> parche 15 en pacientes con demencia severa de tipo Alzheimer en un estudio doble ciego de 24 semanas de duración.

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

Demencia leve a moderada de tipo Alzheimer

ORIGINAL 0303



Estudio de 24 semanas controlado

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo con placebo 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. Entre los instrumentos mencionados se encuentran la escala ADAS-Cog, que ofrece una valoración de la función cognitiva, la ADCS-CGIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-Impresión global del cambio por parte del investigador: se trata de una valoración general del paciente por parte del médico, que tiene en cuenta la información de la persona a cargo) y la escala ADCS-ADL (evaluación que la persona a cargo hace de las actividades de la vida cotidiana del paciente, tales como la higiene personal, el comer, el vestirse, la realización de las tareas domésticas, como hacer las compras, la capacidad de orientación en el entorno y las actividades relacionadas con la economía 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 moderada 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
<b>ADAS-cog</b>	(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	
<b>ADCS-CGIC</b>	(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	
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=263)	(n=254)	(n=281)
Media inicial ± DE	50,1 ± 16,3	47,6 ± 15,7	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Cambio medio a la semana 24 ± DE	-0,1 ± 9,1	0,0 ± 11,6	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor de p frente al placebo	0,013*1	0,017*1	0,039*1	

\* p≤0,05 frente al placebo.

IT: intención de tratar; UOD: última observación disponible.

1 Basado en un ANCOVA, con el tratamiento y el país como factores y el valor inicial como covariable. Las cifras negativas de la ADAS-Cog indican una mejoría. Las cifras positivas de las ADCS-ADL indican una mejoría.

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

En la Tabla 2, se suministran los resultados del estudio de 24 semanas obtenidos en los pacientes que respondieron clínicamente al tratamiento. La mejoría clínicamente importante se definió a priori como un progreso de 4 puntos como mínimo en la escala ADAS-cog y ningún deterioro en la ADCS-CGIC ni en las ADCS-ADL.

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



**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 moderada de tipo Alzheimer.**

	Pacientes cuya respuesta fue clínicamente significativa (%)			
	Exelon® Parche 10	Exelon® Parche 20	Exelon® Cápsulas 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

Resultados similares fueron observados con Exelon® parche 10 en estudios clínicos controlados conducidos en forma separada en pacientes chinos y japoneses con demencia leve a moderada de tipo Alzheimer.

*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 inicial 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 doble ciega de 48 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentaban un declive funcional y cognitivo después de una fase terapéutica abierta 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 moderada de tipo Alzheimer.**

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		(n = 264)	(n = 268)			
IUOD	Inicio	34,4	34,9			
	Semana 24	35,4	37,1			
	Doble Ciego	1,0	2,2	-1,3	(-2,5, -0,2)	0,027*

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



Población		Exelon® Parche 15	Exelon® Parche 10	Exelon® Parche 15	Exelon® Parche 10		
Visita		N = 265	N = 271				
Semana 48	Valor	38,5	39,7				
	Doble Ciego	Cambio	4,1	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL		(n = 265)	(n = 271)				
IUOD		Inicio	27,5	25,8			
Semana 24	Valor	26,0	22,9				
	Cambio	-1,5	-2,8	1,7	(0,5, 2,9)	0,005*	
Semana 48	Valor	23,1	19,6				
	Cambio	-4,4	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

ANCOVA – análisis de covariancia; IC – intervalo de confianza.

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 cm<sup>2</sup> frente a Exelon 10 cm<sup>2</sup>

Puntuaciones de la escala ADCS-IADL: una diferencia positiva en la DMMC indica una mejoría superior con Exelon 15 cm<sup>2</sup> frente a Exelon 10 cm<sup>2</sup>.

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

## Demencia severa de Alzheimer

### Estudio de 24 semanas, comparativo

Los pacientes que participaron en el estudio comparativo tenían una puntuación de  $\geq 3$  y  $\leq 12$  en el Miniexamen Cognoscitivo (MMSE). El estudio se diseñó para comparar la eficacia de Exelon® parche 15 frente a Exelon® parche 5 durante una fase terapéutica doble ciega de 24 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa. La eficacia se estableció mediante el uso de tests de evaluación, específicos de un dominio e independientes. Tales tests fueron la escala SIB (Severe Impairment Battery), la escala ADCS-ADL-SIV (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activity of Daily Living-Severe Impairment Version) y la escala ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study- Clinical Global Impression of Change).

Escala SIB: batería de deterioro grave que consta de 40 ítems y una puntuación que va de 0 a 100 puntos, a mayor puntuación menor deterioro de la función cognitiva.

ADCS-ADL-SIV: estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-Actividades de la vida diaria-Versión adaptada al deterioro grave, se trata de una escala de 19 ítems para la evaluación que la persona a cargo hace de las actividades básicas e instrumentales de la vida cotidiana del paciente, que se ha utilizado en varios estudios de demencia moderada a grave de Alzheimer. La puntuación total va de 0 a 54 puntos, a mayor puntuación menor deterioro funcional.

ADCS-CGIC: estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-Impresión global del cambio por parte del investigador, se trata de una valoración general del paciente por parte del médico, que tiene en cuenta la información de la persona a cargo.

Los resultados de los tres instrumentos de evaluación en el período de 24 semanas se resumen en la Tabla 4.


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



Tabla 4 Resultados a las 24 semanas de las tres herramientas de evaluación obtenidos en pacientes con demencia grave de Alzheimer

10303

Población GCAM + IUOD	Exelon® Parche 15  N = 338	Exelon® Parche 5  N = 335
SIB	(n=336)	(n=334)
Media inicial ± DE	69,3 ± 21,54	68,3 ± 22,79
Cambio medio a la semana 24 ± DE	-1,7 ± 0,79	-6,6 ± 0,79
Diferencia de medias por MC (IC del 95%) [1] Valor de p [1]	4,9 (2,80 ; 6,95) < 0,0001*	
ADCS-ADL-SIV	(n=333)	(n=319)
Media inicial ± DE	29,7 ± 11,29	29,1 ± 17,94
Diferencia de medias por MC(IC del 95%) [1] Valor de p	1,2 (0,16; 2,32) 0,0247*	
ADCS-CGIC	(n=313)	(n=315)
Sin cambios ni mejoría n (%)	184 (58,8)	143 (45,4)
Diferencia (IC del 95%) [2] Valor de p [3]	13,4 (5,65; 21,13) 0,0013*	

\*Valor de  $p \leq 0,05$

GCAM: grupo completo de análisis modificado.

IUOD: imputación de la última observación disponible.

MC: mínimos cuadrados.

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

[1] Obtenido a partir de un modelo ANCOVA con el tratamiento y el centro combinado como factores y la puntuación inicial

(SIB o ADCS-ADL-SIV, respectivamente) como covariable.

[2] intervalo de confianza (IC) del 95% por aproximación normal.

[3] Del test chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), ajustado para el centro combinado.

*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 5 Resultados de la semana 24 para MDRS y para escalas ADCS-ADL **0303**

Población IT-IUOD	Exelon® Parche 10 (9,5 mg/24 h) N = 273
MDRS	(n=273)
Media inicial $\pm$ DE	109,4 $\pm$ 19,6
Cambio medio Mediana a la semana 24 $\pm$ DE	4,4 $\pm$ 12,9 <sup>1</sup>
ADCS-ADL	(n=270)
Media inicial $\pm$ DE	50,1 $\pm$ 17,0
Cambio medio a la semana 24 $\pm$ DE	-1,5 $\pm$ 10,9 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>MDRS 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 (DL<sub>50</sub>) 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.

#### Mutagenicidad

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. Además, el metabolito mayor NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en un test *in vitro*, indicando que el compuesto no tiene potencial genotóxico.

#### Carcinogenicidad

No se hallaron signos de carcinogénesis en los estudios de administración oral y tópica efectuados en ratones, ni en un estudio de administración oral con la dosis máxima tolerada en ratas. La exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la que

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

ORIGINAL



se observa en los seres humanos que reciben las dosis más elevadas de rivastigmina en cápsulas o parches.

1030

#### *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 postnatal, 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.

#### *Tolerancia Local*

Los parches de rivastigmina no fueron fototóxicos y fueron considerados no sensibilizantes. En otros estudios de toxicidad dérmica, se apreció un leve efecto irritante en la piel de los animales de laboratorio, también en los controles. Ello podría indicar que los parches de Exelon® tienen la capacidad de inducir un eritema leve en los pacientes. En un estudio en conejos, se identificó que rivastigmina podría irritar potencialmente los ojos o las mucosas. Ver POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN.

### POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Posología

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 ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz*

El tratamiento se inicia con Exelon® parche 5 una vez al día.

Al cabo de cuatro semanas de tratamiento como mínimo y si la dosis se tolera bien, se puede administrar Exelon® parche 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.

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



## Demencia severa de tipo Alzheimer

*Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz* - 10303

El tratamiento se inicia con Exelon® parche 5 una vez al día. Posteriormente la dosis debe aumentarse administrando Exelon® parche 10 y, luego, Exelon® parche 15, que es la dosis eficaz demostrada. Dichos aumentos de la dosis siempre dependerán de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se harán 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 interrumpido sólo por hasta tres días, se puede reanudar a la misma dosis. En caso contrario, se debe reanudar con Exelon® parche 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 Exelon® parches como se indica a continuación:

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

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con un peso corporal menor a 50 Kg*

Se debe tener precaución al ajustar 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. Ver Advertencias.

### Insuficiencia Hepática

Debido al aumento de la exposición en la insuficiencia hepática leve a moderada, como se ha observado con la formulación oral, se deben seguir las recomendaciones de dosificación para ajustar la posología de acuerdo a la tolerancia individual. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dependiendo de la dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Se debe tener especial precaución en el ajuste de la dosis en estos pacientes (ver Advertencias y Farmacocinética).

### Insuficiencia renal

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

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



- 10303

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 "SOBREDOSIFICACIÓN").
- 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.
- 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.
- Lave las manos con agua y jabón luego de tocar el parche. En caso de contacto con los ojos, o si sus ojos se vuelven rojos luego de manejar el parche, enjuague inmediatamente con agua y consulte a un médico si los síntomas no resuelven.

### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de Exelon<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad a rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a excipientes de la formulación (ver "FÓRMULA").
- 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**

#### **Sobredosis por uso indebido de la medicación y por errores de administración**

El uso indebido de la medicación y los errores de administración producidos con los parches transdérmicos de Exelon<sup>®</sup> han dado lugar a reacciones adversas graves; en algunos casos el paciente ha tenido que ser hospitalizado, pero raramente han provocado la muerte (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). La mayoría de los errores de administración y de uso indebido de la medicación se han producido por no retirar el parche anterior al poner uno nuevo y por aplicar varios parches al mismo tiempo. Es necesario dar instrucciones a los pacientes y a sus

cuidadores acerca de las recomendaciones de administración básicas de los parches transdérmicos de Exelon® (ver "POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

### 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 Exelon® parche 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 Exelon® parches.

### Otras reacciones adversas debidas al aumento de la actividad colinérgica

Como en el caso de otras sustancias colinérgicas, se ha de tener precaución a la hora de prescribir Exelon® parches 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 inducir o 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® parche 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").

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

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

Ha habido reportes aislados post-comercialización de pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se administró rivastigmina, independientemente de la vía (oral, transdermal). En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento (ver "CONTRAINDICACIONES"). Se deben dar las correspondientes instrucciones a los pacientes y las personas que los cuidan.

### 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 "POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN")
- Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Se deben seguir de cerca las recomendaciones para ajustar las dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa. Se ha de ejercer una especial cautela cuando se ajusta la dosis en estos pacientes. (Ver "Farmacocinética").

## PRECAUCIONES

### Interacciones

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

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.

### *Interacciones anticipadas que resultan en un uso concomitante no recomendado*

#### *Metoclopramida*

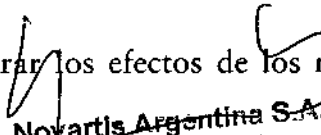
Teniendo en cuenta la posibilidad de un efecto extra-piramidal aditivo no se recomienda el uso concomitante de metoclopramida y rivastigmina.

#### *Fármacos que actúan sobre el sistema colinérgico*

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos parasimpaticomiméticos debido al posible efecto aditivo. Rivastigmina también puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

#### *Relajantes musculares del tipo succinilcolina*

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia.

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

ORIGINAL



## Interacciones observadas a ser consideradas

### *Beta-bloqueantes*

Los efectos aditivos que conducen a la bradicardia (que puede resultar en síncope) han sido reportados con el uso combinado de diferentes beta-bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que los beta-bloqueantes cardioselectivos estén asociados a un mayor riesgo, pero los informes también se han recibido de pacientes usando otros beta-bloqueantes.

### *Interacción con nicotina*

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en los pacientes con demencia de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras dosis de rivastigmina en cápsulas orales de hasta 12 mg/día.

## Interacciones con fármacos concomitantes comúnmente utilizados

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, 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.

## Mujeres en edad fértil, Embarazo, Lactancia y fertilidad

### *Mujeres en edad fértil*

No se dispone de información sobre los efectos de rivastigmina en mujeres en edad fértil.

### *Embarazo*

En animales en período de gestación, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. No se sabe si esto ocurre en humanos. 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*

En animales, rivastigmina y/o sus metabolitos fueron excretados en la leche. Se ignora si Exelon® se excreta en la leche humana; las pacientes que reciben Exelon® no deben amamantar.

### *Fertilidad*

En ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos de rivastigmina en la fertilidad o en la performance reproductiva de la generación de los padres o en su descendencia (Ver Datos de toxicidad preclínica). No hay información disponible sobre los efectos de rivastigmina en la fertilidad humana.

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



**Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética<sup>23</sup>)

**Niños y adolescentes (menores de 18 años)**

No se recomienda el uso pediátrico de rivastigmina.

10303

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden causar un 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 Exelon<sup>®</sup> parche 10 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 similar en los grupos que recibieron las cápsulas o Exelon<sup>®</sup> parche 20. No obstante, los porcentajes de ambos eventos eran sustancialmente inferiores en el grupo de Exelon<sup>®</sup> parche 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 6 y 7) 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 6 Reacciones adversas notificadas en 2687 pacientes con demencia tipo Alzheimer tratados entre 24 y 48 semanas en estudios clínicos aleatorizados comparativos con Exelon<sup>®</sup> parches en todas sus dosis (desde Exelon<sup>®</sup> parche 5 hasta Exelon<sup>®</sup> parche 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.

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





<i>Frecuentes:</i>	Vómitos, diarrea, dispepsia, abdominalgia.
<i>Poco frecuentes:</i>	Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal (p. ej.: duodenitis hemorrágica).
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Frecuente:</i>	Incontinencia urinaria.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Poco frecuentes:</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 en el sitio de aplicación**, fatiga, astenia.
<i>Poco frecuentes:</i>	Dermatitis de contacto**, malestar general.
<i>Raras:</i>	Caídas.
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Disminución de peso.
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Frecuente:</i>	Infección del tracto urinario.

-7030.2

\* En un estudio de 24 semanas controlado en pacientes chinos, somnolencia se reportó como "Frecuente".

\*\* En un estudio controlado 24 semanas en pacientes japoneses, eritema en el lugar de aplicación, edema en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación y la dermatitis de contacto se reportaron como "muy frecuente".

**Tabla 7 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)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes: Insomnio	18 (6,3)
Frecuentes: Depresión	16 (5,6)
Frecuentes: Ansiedad	15 (5,2)
Frecuentes: Agitación	8 (2,8)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
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)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes: Dolor abdominal	6 (2,1)
<b>Trastornos vasculares</b>	

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

ORIGINAL



Frecuentes:	Hipertensión	
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>		
Muy frecuente	Caídas	34 (11,8)
Muy frecuentes:	Eritema en el sitio de aplicación	31 (10,8)
Frecuentes:	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)

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), distonía, 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 Exelon® parches.

Frecuencia desconocida: hepatitis, inquietud, síndrome de seno enfermo, anomalías en las pruebas de función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblor, pesadillas.

#### Reacciones adversas adicionales reportadas con Exelon® cápsulas

*Muy raras:* vómitos intensos asociados con ruptura esofágica.

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

*Frecuentes:* confusión.

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

#### 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 8 Eventos adversos 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 Exelon® parches).

	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 Exelon® parches 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)

**Información procedente de los estudios clínicos realizados en pacientes con demencia severa de Alzheimer que recibieron Exelon® parche 15**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en pacientes con demencia severa de Alzheimer tratados con Exelon® parche 15.

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

Tabla 9 Reacciones adversas ( $\geq 5\%$  en cualquier grupo tratado con Exelon<sup>®</sup> parches procedentes del estudio clínico de 24-semanas, comparativo aleatorizado y doble ciego, realizado en pacientes con demencia severa de Alzheimer que recibieron Exelon<sup>®</sup> parche 15

Término preferido	Grupo tratado con Exelon <sup>®</sup> Parche 15 n (%)	Grupo tratado con Exelon <sup>®</sup> Parche 5 n (%)
Total de pacientes estudiados	355	359
Número total de pacientes con efectos adversos	265 (74,6)	263 (73,3)
Eritema en el sitio de la aplicación	47 (13,2)	42 (11,7)
Agitación	41 (11,5)	51 (14,2)
Infección de las vías urinarias	29 (8,2)	34 (9,5)
Caidas	27 (7,6)	21 (5,8)
Insomnio	25 (7,0)	15 (4,2)
Vómitos	25 (7,0)	9 (2,5)
Diarrea	23 (6,5)	19 (5,3)
Pérdida de peso	23 (6,5)	11 (3,1)
Náuseas	22 (6,2)	10 (2,8)
Depresión	17 (4,8)	15 (4,2)
Disminución del apetito	17 (4,8)	5 (1,4)
Ansiedad	16 (4,5)	16 (4,5)
alucinaciones	7 (2,0)	16 (4,5)

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

En ensayos clínicos controlados, doble ciego, las reacciones en el lugar de aplicación fueron en su mayoría de leves a moderadas en cuanto a gravedad. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación que provocaron la interrupción del tratamiento se observó en  $\leq 2,3\%$  de los pacientes de Exelon<sup>®</sup> Parche. Este número fue de 4,9% y 8,4% en la población china y japonesa, respectivamente.

Se capturaron casos de irritación cutánea por separado según una escala de irritación que el investigador evaluaba. 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 Exelon<sup>®</sup> parches en un estudio doble ciego controlado y en  $\leq 3,7\%$  de pacientes con Exelon<sup>®</sup> parche en un estudio controlado doble ciego en pacientes japoneses.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

##### 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, dolor abdominal, mareo, temblor, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado confusional, hiperhidrosis, hipertensión, alucinaciones y malestar. La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa pueden resultar en una crisis colinérgica caracterizada por náuseas severas, vómitos, salivación,



traspiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es una posibilidad y puede resultar en muerte si los músculos respiratorios están involucrados. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Se ha reportado sobredosis con Exelon® Parche, resultante del uso indebido o errores de medicación (aplicación de múltiples parches a la vez) en la experiencia post comercialización y raramente en los ensayos clínicos. Raramente se ha comunicado un desenlace fatal con sobredosis de rivastigmina y la relación con rivastigmina fue incierta. Los síntomas de sobredosis y los resultados varían de un paciente a otro, y no se puede predecir la severidad del resultado en relación a la magnitud de la sobredosificación.

### 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 Exelon® parche 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*

### PRESENTACIONES

Exelon® Parche 5 y 10: Envases conteniendo 30 y 60 sistemas terapéuticos transdérmicos.

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

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C.

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

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

®Marca Registrada

Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstrasse 2, 56626, Andernach, Alemania!

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

**ORIGINAL**

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

CDS: 04/03/2016

2015-PSB/GLC-0799-s

- 10303



*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gto. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



-10303

# INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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.

## Fórmula

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 0,045 mg; poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 6,00 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 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 0,09 mg; poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) 12,00 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 cm<sup>2</sup> 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) 18,00 mg; adhesivo acrílico 44,91 mg; aceite de silicona 0,45 mg; adhesivo de silicona (Ph. Eur.) 44,505 mg.

## En este prospecto

¿Qué es Exelon® y para qué se utiliza?  
Antes de aplicar Exelon® parches  
Forma de utilizar Exelon® parches  
Posibles efectos adversos.

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

¿Cómo conservar Exelon®?  
Presentaciones

ORIGINAL

1030



¿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 Exelon® parches**

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

Lea la siguiente información antes de aplicar Exelon® Parche.

*No aplique Exelon® Parche*

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

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





Si usted no se ha aplicado ningún parche de Exelon® por más de 3 días, no se aplique el siguiente hasta que haya hablado con su médico.

- 10303

#### *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).

Exelon® Parche no debe ser administrado junto a metoclopramida (un fármaco usado para aliviar o prevenir las náuseas y vómitos). Puede haber efectos aditivos tales como rigidez en las extremidades o manos temblorosas.

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.

Se debe tener precaución cuando se administra Exelon® Parche junto a beta-bloqueantes (fármacos tales como atenolol, usado para tratar la hipertensión, angina, y otras condiciones cardíacas). Puede haber efectos aditivos tales como bradicardia (frecuencia cardíaca lenta) que puede resultar en síncope (desmayo, pérdida de la consciencia).

#### *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.

#### *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.

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

**ORIGINAL**



### 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.

### ¿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). Si es bien tolerado, su médico puede incrementar la dosis a Exelon® Parche 15 (13,3 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 más de tres días, no utilice el siguiente hasta consultar con su médico.

### ¿Dónde aplicar el parche de Exelon®?

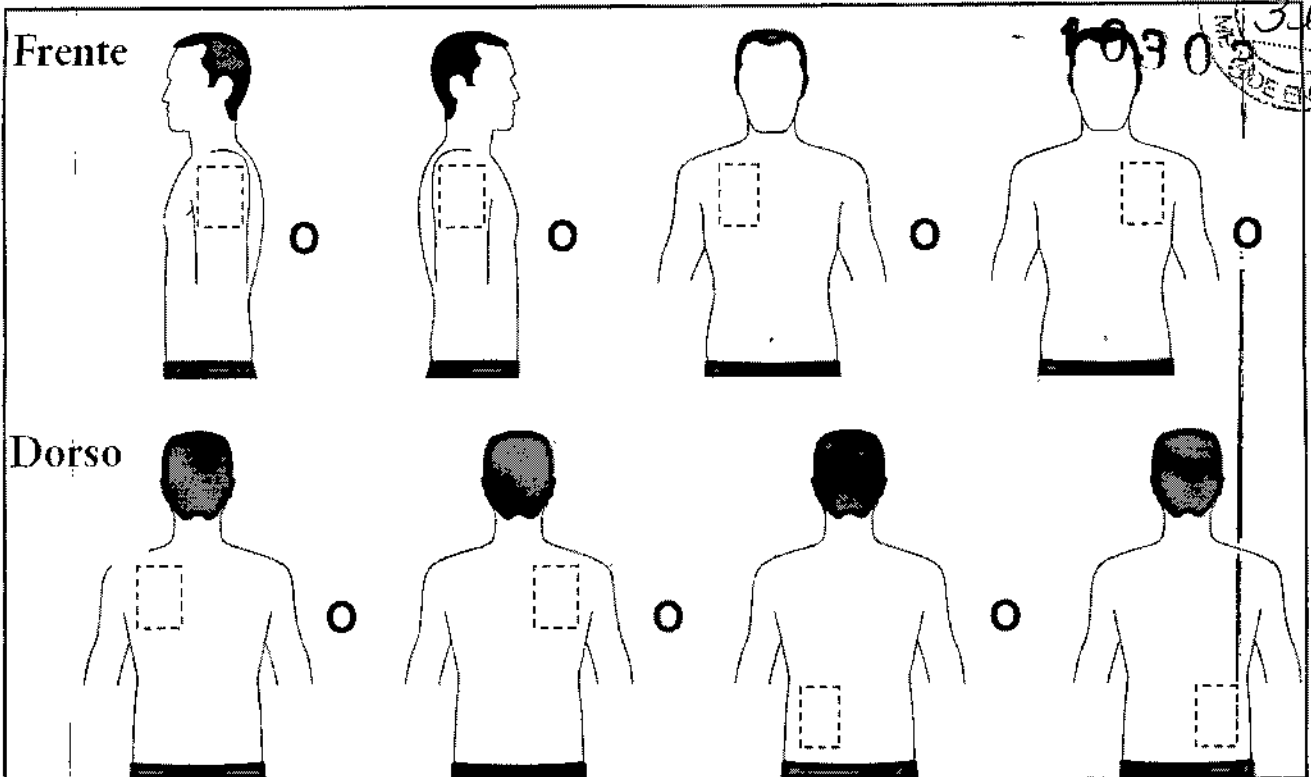
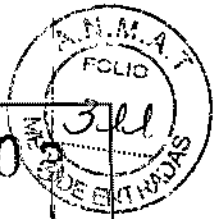
- Antes de aplicar Exelon® Parche, asegúrese que su piel esté:
  - Limpia y seca y no tenga vello.
  - Libre de polvo, aceite, humectante o loción (estos elementos pueden impedir que el parche se adhiera adecuadamente a la piel).
  - Libre de heridas, sarpullido y/o irritaciones.

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.

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



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?

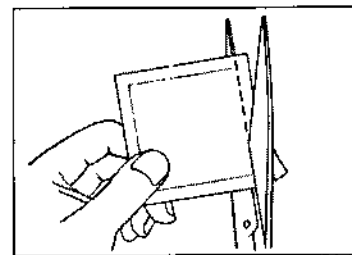
El parche es un producto delgado, opaco y de plástico que se adhiere a la piel. Cada parche se acondiciona en un sobre sellado que lo protege hasta que usted está listo para ponérselo. Abra el sobre y extraiga el parche justo antes de su aplicación solamente.

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.

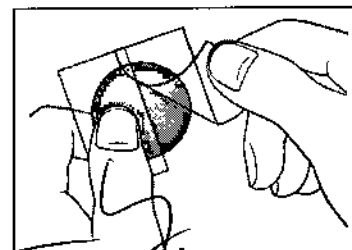
No abra el sobre hasta que usted esté listo para aplicarse el parche.

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

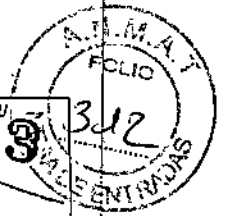


- Una membrana de protección recubre la parte adhesiva del parche.

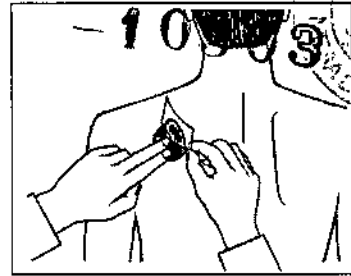
Desprenda la mitad de la membrana y no toque la parte adhesiva del parche con los dedos.



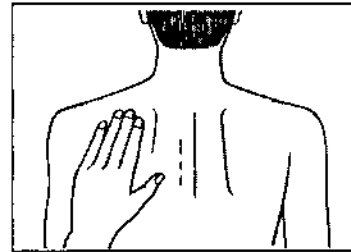
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imrtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



- 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).

#### ¿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 despeg?

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gle. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11527  
Apoderado

ORIGINAL



¿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®, informe también si no los ha utilizado por más de 3 días.

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.

*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*

*Si se olvidó de aplicar Exelon® Parche*

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

*Si deja de aplicarse Exelon® Parche*

No deje de aplicarse Exelon® Parche o cambie su dosis sin consultar previamente con su médico.

Si usted no ha utilizado Exelon® Parche durante más de 3 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.

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



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).

### *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).

ORIGINAL

-10303



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.
- Rigidez en las extremidades, temblor en las manos (síntomas extrapiramidales).

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. (Frecuente en pacientes chinos)
- Hiperactividad (nivel inusualmente elevado de actividad, inquietud).
- Sudoración.
- Malestar generalizado.

Raros

- Presión arterial alta.
- Erupción cutánea, picazón o enrojecimiento en contacto con el parche. (Muy frecuente en pacientes japoneses)
- 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).

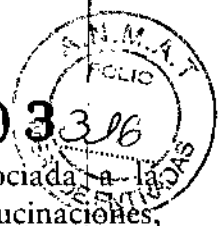
Frecuencia desconocida

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

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

ORIGINAL

10303336



Información adicional para pacientes con Enfermedad de Parkinson  
Algunos efectos adversos son más frecuentes en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson: caídas (muy frecuente); agitación, agresión, alucinaciones, somnolencia, rigidez muscular, presión arterial alta y pérdida excesiva de líquidos (deshidratación) (frecuente).

Algunos efectos adversos adicionales o más frecuentes observados con *Exelon*® Parche en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson son: temblor, desarrollo de síntomas similares a un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson (movimiento muscular anormalmente disminuido, movimientos anormalmente lentos, movimientos incontrolables de la boca, lengua y extremidades) y forma de caminar anormal (frecuente).

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

*Efectos adversos adicionales que fueron reportados con Exelon® cápsulas*

Frecuentes

- Confusión y temblores.

Raras

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

Algunos efectos adversos adicionales observados con *Exelon*® cápsulas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson son: exceso de saliva (frecuente).

**¿Cómo conservar *Exelon*® Parche?**

Conservar a menos de 25°C.

No usar ningún parche *Exelon*® que está dañado o muestra signos de deterioro.

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

**Presentaciones**

*Exelon*® Parche 5 y 10: Envases conteniendo 30 y 60 sistemas terapéuticos transdérmicos.

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

*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*

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

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



**ORIGINAL**



Elaborado en: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstrasse 2, 56626, Andernach, Alemania.

®Marca Registrada

10303

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 04/03/2016

2015-PSB/GLC-0799-s

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