

Exelon[®]
(rivastigmina)

Novartis Biociências SA

Cápsula e Solução Oral

1,5mg / 3,0mg / 4,5mg / 6,0mg

2mg/mL

EXELON®
rivastigmina

APRESENTAÇÕES

Exelon® 1,5, 3,0, 4,5 e 6,0 mg – embalagens contendo 28 cápsulas.

Exelon® 2 mg/mL - embalagens contendo frascos de 50 ou 120 mL de solução oral + 1 seringa dosadora.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Exelon® contém 2,4 mg, 4,8 mg, 7,2 mg ou 9,6 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg de rivastigmina, respectivamente.

Excipientes:

Exelon® 2,4 mg: gel de sílica coloidal anidra, hipromelose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, óxido férrico amarelo, dióxido de titânio e gelatina.

Exelon® 4,8 mg, 7,2 mg e 9,6 mg: gel de sílica coloidal anidra, hipromelose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, dióxido de titânio e gelatina.

Cada 1 mL de Exelon® solução oral contém 3,2 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 2,0 mg de rivastigmina.

Excipientes: benzoato de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, corante amarelo de quinolina e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer.

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos na demência de Alzheimer

A eficácia de Exelon® no tratamento da doença de Alzheimer foi demonstrada por estudos placebo-controlados. Os pacientes envolvidos tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 24. Os resultados de dois estudos pivotais multicêntricos de 26 semanas de duração comparando a administração de 1 - 4 mg/dia e 6 - 12 mg/dia com placebo, assim como a análise conjunta dos estudos de Fase III, estabeleceram que Exelon® produz uma melhora significativa nos principais domínios cognitivos de desempenho global e de atividades diárias e na gravidade da doença. Tanto a faixa de dosagem baixa quanto a alta apresentaram benefícios para a cognição, desempenho global e gravidade da doença; além disso, a faixa de dose mais alta produziu uma melhora nas atividades diárias^{1,2,3}.

As seguintes variáveis prognósticas foram utilizadas nesses estudos:

Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog): um sistema de testes baseados no desempenho que mede áreas cognitivas relevantes em pacientes com doença de Alzheimer, tais como atenção, aprendizado, memória e linguagem.

Impressão de Mudança Baseada na Entrevista Clínica (CIBIC-Plus): avaliação clínica da alteração global do paciente nos domínios cognitivos, de comportamento e desempenho, incorporando opiniões separadas do paciente e do cuidador.

Escala de Deterioração Progressiva (PDS): avaliação realizada pelo cuidador da habilidade do paciente em realizar atividades diárias, tais como asseio pessoal, alimentação, ajuda nos afazeres domésticos e fazer compras.

Os resultados dos estudos indicam que o início da eficácia ocorre geralmente na 12ª semana e é mantida até o final de 6 meses de tratamento^{1,2,3}. Pacientes tratados com 6 - 12 mg apresentaram melhora da cognição, nas atividades diárias e no desempenho global, enquanto os pacientes que utilizaram placebo apresentaram uma deterioração dessas variáveis. Os efeitos de Exelon® nessas variáveis (por exemplo, diferença de 5 pontos de ADAS-Cog em relação ao placebo na 26ª semana) indicam um atraso na velocidade de deterioração de pelo menos 6 meses^{1,2,3}.

Análises realizadas para detectar os subtestes e sintomas na ADAS-Cog e CIBIC-Plus, respectivamente, que melhoraram em pacientes tratados com Exelon[®], indicam que todos os subtestes da ADAS-Cog (praxia ideatória, orientação, compreensão de instruções, teste de memorização de palavras, habilidade linguística e reconhecimento de palavras) melhoraram significativamente e todos os itens da avaliação CIBIC-Plus, com exceção da ansiedade, apresentaram melhora significativa na 26ª semana com doses de Exelon[®] de 6 - 12 mg. Os itens que apresentaram melhora de no mínimo 15%, mais evidentes nos pacientes que completaram o tratamento com Exelon[®] em comparação aos pacientes com placebo, foram: memorização de palavras, desempenho, agitação, lacrimação ou choro, delírios, alucinações, atividades despropositadas e inapropriadas e ameaças físicas e/ou violência ^{1,2,3}. Resultados similares foram observados com Exelon[®] cápsula de 6 mg duas vezes ao dia em um estudo controlado em pacientes chineses com demência de Alzheimer leve a moderadamente grave ⁴.

Estudos clínicos na demência associada à doença de Parkinson

A eficácia da rivastigmina na demência associada à doença de Parkinson foi demonstrada em um estudo núcleo placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico de 24 semanas na fase de extensão aberta. Os pacientes envolvidos neste estudo tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 24. A eficácia foi estabelecida pelo uso de duas escalas independentes, as quais foram avaliadas em intervalos regulares durante o período de tratamento de 6 meses, conforme relatado na Tabela 1: a ADAS-cog, uma medida de cognição e a medida global ADCS-CGIC (Impressão de Mudança Clínica Global – Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer) ^{5,6,7}.

Tabela 1 - Demência associada à doença de Parkinson

| | ADAS-Cog | | ADCS-CGIC | |
|--|---------------------|-------------|---------------------|-----------|
| | Exelon [®] | Placebo | Exelon [®] | Placebo |
| População ITT + RDO | (n=329) | (n=161) | (n=329) | (n=165) |
| Média da linha de base ± DP | 23,8 ± 10,2 | 24,3 ± 10,5 | n/a | n/a |
| Alteração na média por 24 semanas ± DP | 2,1 ± 8,2 | - 0,7 ± 7,5 | 3,8 ± 1,4 | 4,3 ± 1,5 |
| Valor p | <0,001 ¹ | | 0,007 ² | |
| População ITT + LOCF | (n=287) | (n=154) | (n=289) | (n=158) |
| Média da linha de base ± DP | 24,0 ± 10,3 | 24,5 ± 10,6 | n/a | n/a |
| Alteração na média por 24 semanas ± DP | 2,5 ± 8,4 | - 0,8 ± 7,5 | 3,7 ± 1,4 | 4,3 ± 1,5 |
| Valor p | <0,001 ¹ | | <0,001 ² | |

¹ANCOVA, com o tratamento e o país como fatores e a base ADAS-cog como uma covariante.

²Os dados da média mostram por conveniência, análises categóricas feitas utilizando o teste van Elteren. ITT: intenção de tratamento; RDO: drop outs retrieved; LOCF: Last Observation Carried Forward.

Referências Bibliográficas

1. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of the efficacy and safety of SDZ ENA 713, 1-4mg per day and SDZ ENA 713 6-12mg per day in Patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease. Study No. B 352. 13 February 1997. [Doc 603-346]. Volume I. [2] (dados em arquivo).
2. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison of the efficacy and safety of 1-4mg/day SDZ ENA 713 and 6-12mg/day SDZ ENA 713 in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease. Study No. B 303. 28 February 1997. [Doc 603-356]. Volume II. [3] (dados em arquivo).

3. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison of the efficacy and safety of SDZ ENA 713, 3mg, 6mg and 9 mg/day in patients with probable mild to moderate Alzheimer's disease. Study No. B 351. 18 October 1996. [Doc 603-332]. Volume II. [4] (dados em arquivo).
4. Exelon (rivastigmine). 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Addition of new clinical data from Study D2344 (China), Study D1301 (Japan) and Study DUS44 extension – sections Clinical and ADR. Novartis. 6-May-2014. [104] (dados em arquivo).
- 5 Tekin S, Hsu C, Etropolski M, Clinical Study Report ENA713B2311, A 24-week Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of 3-12 mg/day of Exelon® (Rivastigmine) Capsules in Patients with Parkinson's Disease Dementia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Nov 04. [68] (dados em arquivo).
6. Tekin S, Etropolski M, Lane R, et al, Clinical Overview of Exelon® in dementia associated with Parkinson's disease. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 07 Jan 05. [70] (dados em arquivo).
7. Emre M, Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease, N Engl J Med. 09 Dec 04. [71].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação/ propriedade farmacodinâmica

Classe farmacoterapêutica: inibidor seletivo da colinesterase cerebral.

As alterações patológicas na demência, como na doença de Alzheimer, envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias são conhecidas por estarem envolvidas na atenção, no aprendizado e na memória e em outros processos cognitivos. Acredita-se que a rivastigmina, um inibidor seletivo da acetil e butirilcolinesterase cerebral do tipo carbamato, facilita a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos funcionalmente intactos. Dados de estudos com animais indicam que a rivastigmina aumenta seletivamente a disponibilidade de acetilcolina no córtex e no hipocampo. Dessa forma, Exelon® pode apresentar um benefício nos déficits cognitivos mediados pelo sistema colinérgico, associados à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson. Além disso, existem evidências de que a inibição da colinesterase poderia diminuir a formação de fragmentos da proteína amiloidogênica precursora de beta-amiloide (APP) e, dessa forma, das placas amiloides, que são uma das principais características patológicas da doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com suas enzimas-alvos pela formação de uma ligação covalente complexa que inativa temporariamente as enzimas. Em homens jovens e saudáveis, uma dose oral de 3,0 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano em aproximadamente 40% dentro das primeiras 1,5 horas após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após ter sido atingido o efeito inibitório máximo. A atividade da butirilcolinesterase (BuChE) no líquido cefalorraquidiano foi transitoriamente inibida e não foi muito diferente do valor basal após 3,6 horas em voluntários jovens e saudáveis. Em pacientes com a doença de Alzheimer, a inibição da acetilcolinesterase no líquido cefalorraquidiano pela rivastigmina se mostrou dose-dependente até 6 mg administrados duas vezes ao dia, a maior dose testada. A inibição da atividade da BuChE no líquido cefalorraquidiano de pacientes com a doença de Alzheimer pela rivastigmina, foi similar àquela da AChE, com uma mudança, em relação ao valor basal de mais de 60% após a administração de 6 mg duas vezes ao dia. O efeito da rivastigmina na atividade da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano foi mantido após 12 meses de administração, o mais longo período estudado. Foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre o grau de inibição pela rivastigmina da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano e alterações em uma medida composta do desempenho cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer; entretanto, somente a inibição da BuChE no líquido cefalorraquidiano se correlacionou significativa e consistentemente com melhoras nos subtestes relacionados com a velocidade, atenção e memória.

Propriedade farmacocinética

- Absorção

A rivastigmina é absorvida rápida e completamente. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação do fármaco com a enzima-alvo, o aumento da disponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que a esperada pelo aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é de cerca de 36%. A administração de cápsulas de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{\text{máx}}$) em 90 min, e diminui a $C_{\text{máx}}$ e aumenta a AUC em aproximadamente 30%. Já a administração da solução oral de

rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{\text{máx}}$) em 74 min, diminui a $C_{\text{máx}}$ em 43% e aumenta a AUC em aproximadamente 9%.

- Distribuição

A rivastigmina apresenta uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). A rivastigmina distribui-se igualmente entre o sangue e o plasma com coeficiente de partição sangue-plasma de 0,9 nas concentrações compreendidas entre 1 e 400 ng/mL. Ela atravessa facilmente a barreira hematoencefálica atingindo concentrações máximas em 1 a 4 horas e com uma taxa AUC fluido cerebrospinal-plasma de 40%. A rivastigmina tem um volume de distribuição após administração i.v. variando de 1,8 - 2,7 L/kg.

- Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada (meia-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), principalmente via hidrólise mediada pela colinesterase ao metabólito descarbamilado. In vitro, esse metabólito apresenta uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%). Com base em estudos in vitro, não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com fármacos metabolizados pelas seguintes isoenzimas do citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base na evidência de estudos com animais, as isoenzimas principais do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. Consistente com essas observações está no fato de que não foram observadas quaisquer interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 em seres humanos (vide “Interações medicamentosas”).

- Excreção

A rivastigmina inalterada não é encontrada na urina; a excreção renal dos metabólitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ^{14}C -rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (>90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes. Não há acúmulo de rivastigmina nem do metabólito descarbamilado em pacientes com doença de Alzheimer.

População especial

- Pacientes idosos

Em um estudo para avaliar o efeito da idade sobre a farmacocinética de 1 e 2,5 mg de rivastigmina oral, as concentrações plasmáticas de rivastigmina tenderam a ser maiores em idosos ($n=24$, idade 61-71 anos) em comparação com indivíduos mais novos ($n=24$, idade entre 19-40 anos) após a dose de 1 mg. Essa diferença foi mais pronunciada com a dose mais elevada (2,5 mg) em que as concentrações plasmáticas de rivastigmina foram 30% maiores nos idosos saudáveis do que em indivíduos jovens saudáveis. Os níveis plasmáticos do metabólito descarbamilado fenólico não foram significativamente afetados pela idade. Estudos em pacientes com Alzheimer com idade entre 50 e 92 anos, no entanto, não demonstraram alterações na biodisponibilidade da rivastigmina em função da idade.

- Insuficiência renal

Os níveis plasmáticos da rivastigmina foram relatados não diferentes significativamente entre os pacientes com insuficiência renal grave ($n = 10$, taxa de filtração glomerular (TFG) < 10 mL/min) e os indivíduos controles ($n = 10$, TFG ≥ 60 mL/min) que receberam uma dose única oral de 3 mg. O clearance (depuração) da rivastigmina foi de 4,8 L/min e 6,9 L/min em pacientes e indivíduos saudáveis, respectivamente. No entanto, em pacientes com insuficiência renal moderada ($n = 8$, GFR = 10 - 50 mL/min), as concentrações plasmáticas máximas da rivastigmina foram aumentadas em praticamente 2,5 vezes e os níveis plasmáticos totais (AUC) do metabólito descarbamilado fenólico foram aumentados em aproximadamente 50%. O clearance (depuração) da rivastigmina foi 1,7 L/min. A razão para esta discrepância entre os pacientes com insuficiência renal grave e moderada não está clara. Vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

- Insuficiência hepática

Após a administração oral, a $C_{\text{máx}}$ da rivastigmina foi aproximadamente 60% superior e a AUC mais do que duas vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada em comparação com indivíduos saudáveis. Após uma dose única de 3 mg ou múltiplas doses de 6 mg duas vezes ao dia, o clearance (depuração) médio oral da rivastigmina foi aproximadamente 60-65% mais baixo em pacientes com insuficiência hepática leve ($n = 7$, classificação Child-Pugh 5-6) e moderada ($n = 3$, Child-Pugh 7-9) ($n = 10$, comprovada por biópsia) do que em indivíduos saudáveis ($n = 10$). Estas alterações farmacocinéticas não teve efeito sobre a incidência ou severidade dos efeitos adversos (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade aguda

Os valores de DL_{50} oral estimados em camundongos foram de 5,6 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas). Os valores de DL_{50} oral estimados em ratos foram de 8,1 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas).

- Toxicidade de dose múltipla

Estudos em ratos, camundongos, cães, mini porcos e macacos (doses máximas de 3,8; 6,3; 2,5; 6,0 e 6,3 mg/kg/dia, respectivamente) mostraram evidência de estimulação colinérgica do sistema nervoso central e periférico. A tolerabilidade in vivo à rivastigmina se mostrou variável entre as espécies, sendo o cão a espécie mais sensível. Não foi observada toxicidade no órgão-alvo nem alterações de patologia clínica em nenhuma das espécies, embora efeitos gastrintestinais tenham sido proeminentes em cães.

- Mutagenicidade

A rivastigmina não se apresentou mutagênica em testes in vitro de mutação genética e dano de DNA primário. Em testes de alterações cromossômicas in vitro, um pequeno aumento no número de células portadoras de aberrações cromossômicas ocorreu com concentrações muito elevadas. Entretanto, como não há evidência de atividade clastogênica nos testes in vivo de aberração cromossômica mais relevante, é mais provável que os resultados in vitro tenham configurado observações falso-positivas. Além disso, o metabólito principal NAP226-90 não induziu aberrações cromossômicas estruturais em um estudo in vitro, indicando que o composto não tem potencial genotóxico.

- Carcinogenicidade

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em estudos por via oral e tópica em camundongos e em estudo por via oral em ratos com a dose máxima tolerada. A exposição à rivastigmina e seu principal metabólito foi aproximadamente equivalente à exposição humana com maiores doses de cápsulas de rivastigmina e patches.

- Toxicidade reprodutiva

Estudos por via oral em ratas e coelhas prenhas com níveis de dose de até 2,3 mg/kg/dia não demonstraram indicações de potencial teratogênico relacionados à rivastigmina. Da mesma forma, não foi demonstrada evidência de efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade, função reprodutiva ou crescimento no útero ou pós-natal em ratos e desenvolvimento em ratos que receberam níveis de dose de até 1,1 mg/kg/dia (vide “Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade”).

- Tolerância local

Uma potencial irritação leve da rivastigmina nos olhos/mucosa foi identificada em um estudo em coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Exelon[®] é contraindicado em pacientes com:

- conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou aos excipientes da fórmula (vide “Composição”).
- história prévia de reações no local de aplicação sugestivas de dermatite alérgica de contato com rivastigmina sistema transdérmico (vide “Advertências e precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento deve sempre ser iniciado com a dose de 1,5 mg, duas vezes ao dia, e ser ajustado à dose de manutenção do paciente. Se o tratamento for interrompido por mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária a fim de se minimizar a possibilidade de reações adversas (por exemplo, vômitos graves) (vide “Posologia e modo de usar”).

Distúrbios gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarreia podem ocorrer no início do tratamento e/ou no aumento da dose. Eles podem ser amenizados com a redução de dose. Em alguns casos, o uso de Exelon[®] foi descontinuado. Pacientes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação resultante de vômitos ou diarreia prolongada podem ser controlados com hidratação i.v. e redução da dose ou descontinuação, se reconhecidos e tratados prontamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves (vide “Reações adversas”).

Pacientes com doença de Alzheimer podem perder peso durante o tratamento com inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina. O peso dos pacientes deve ser monitorado durante a terapia com Exelon[®].

Pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg podem apresentar mais reações adversas e podem ser mais propícios a descontinuar o tratamento por causa dos eventos.

Assim como outros colinômiméticos, deve-se ter cuidado ao utilizar Exelon[®] em pacientes com doença do nódulo sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial e bloqueio atrioventricular) (vide “Reações adversas”).

A estimulação colinérgica pode causar aumento da secreção ácido-gástrica e pode também exacerbar obstrução urinária e precipitar convulsões. Recomenda-se precaução ao tratar pacientes predispostos a essas patologias.

Como com outros colinomiméticos, Exelon® deve ser utilizado com precaução em pacientes que já tiveram crises asmáticas ou alguma doença de obstrução pulmonar.

Como outros colinomiméticos, a rivastigmina pode induzir ou exacerbar os sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que foram tratados com Exelon® cápsulas ou solução oral, agravamento dos sintomas parkinsonianos, em particular tremor, foram observados (vide “Reações adversas”).

Reações cutâneas

Em pacientes que desenvolvem reações no local de aplicação sugestiva de dermatite de contato alérgica ao Exelon® Patch e que continuam a necessitar da rivastigmina, o tratamento deve ser transferido para a rivastigmina oral somente após testes de alergia negativa e sob rigorosa supervisão médica. É possível que alguns pacientes sensibilizados à rivastigmina por exposição ao patch podem não ser capazes de tomar rivastigmina em qualquer forma farmacêutica. A dermatite de contato alérgica deve ser suspeitada se reações no local de aplicação espalhar para além do tamanho do Patch, se houver evidência de uma reação mais intensa local (eritema aumentando, por exemplo, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhoram significativamente dentro de 48 horas após a remoção do Patch. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (vide “Contraindicações”).

Houve relatos isolados na pós-comercialização de pacientes com dermatite alérgica (disseminada) quando administrada rivastigmina, independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (vide “Contraindicações”). Os pacientes e cuidadores devem ser instruídos.

Excipientes especiais

O benzoato de sódio é um dos excipientes de Exelon® solução oral. O ácido benzoico é levemente irritante para a pele, olhos e membranas mucosas.

População especial

Pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significativa podem apresentar mais reações adversas. A dosagem de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser monitorado de perto (vide “Posologia e modo de usar”). Os pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados, no entanto, Exelon® cápsulas ou Exelon® solução oral pode ser utilizado nesta população de pacientes, desde que haja acompanhamento próximo.

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar

Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina em mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Em animais prenhas, a rivastigmina e/ou seus metabólitos atravessaram a placenta. Não se sabe se isto ocorre em seres humanos. Em estudos com animais, a rivastigmina não se mostrou teratogênica. Entretanto, a segurança de Exelon® na gravidez humana não foi estabelecida e o mesmo deve ser utilizado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial for superior ao possível risco ao feto.

Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Em animais, a rivastigmina e/ou seus metabólitos foram excretados no leite materno. Não se sabe se Exelon® é excretado no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam Exelon® não devem amamentar.

- Fertilidade

Em ratos machos e fêmeas, não foram observadas reações adversas da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo na geração dos pais ou nos filhos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A demência da doença de Alzheimer e de Parkinson pode causar uma diminuição gradual da capacidade de dirigir veículos ou comprometer a capacidade de utilizar máquinas. A rivastigmina pode induzir tonturas e sonolência, principalmente no início do tratamento ou no aumento da dose. Por isso, em pacientes com demência tratados com Exelon®, a habilidade de continuar a dirigir veículos ou operar máquinas complexas deve ser rotineiramente avaliada pelo médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A rivastigmina é metabolizada principalmente pela hidrólise por esterases. Um metabolismo mínimo ocorre através da maioria das isoenzimas do citocromo P450. Dessa forma, não são antecipadas interações farmacocinéticas com outros medicamentos metabolizados por essas enzimas.

Interações antecipadas, resultando em uso concomitante não recomendado

- metoclopramida

Considerando a possibilidade de um efeito extrapiramidal aditivo não é recomendado o uso concomitante de metoclopramida e rivastigmina.

- Medicamentos que agem no sistema colinérgico

Tendo em vista seus efeitos farmacodinâmicos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outros medicamentos colinomiméticos devido ao possível efeito aditivo. A rivastigmina também pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (por exemplo, a oxibutinina, tolterodina).

- Relaxantes musculares do tipo succinilcolina

Como um inibidor de colinesterase, a rivastigmina pode potencializar os efeitos de relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a anestesia.

Interações observadas a serem consideradas

- Betabloqueadores

Efeitos aditivos que levam à bradicardia (o que pode resultar em síncope) foram relatados com o uso combinado de vários betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. Espera-se que os betabloqueadores cardioseletivos sejam associados ao maior risco, mas relatos também foram recebidos em pacientes com outros betabloqueadores.

Interação com nicotina

A análise farmacocinética da população mostrou que o uso de nicotina aumenta o clearance (depuração) oral de rivastigmina em 23% em pacientes com demência de Alzheimer (n = 75 fumantes e 549 não-fumantes), após doses orais de até 12 mg/dia de cápsulas de rivastigmina.

Interações com medicamentos geralmente usados concomitantemente

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre rivastigmina por via oral e digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina em estudos com voluntários saudáveis. O aumento no tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não foram observados efeitos desfavoráveis na condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos comumente, tais como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensivos de ação central, bloqueadores de canal de cálcio, medicamentos inotrópicos, antianginosos, anti-inflamatórios não-esteroidais, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos, não foi associada às alterações na cinética de rivastigmina nem ao aumento do risco de efeitos desfavoráveis clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As cápsulas e a solução oral devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). A solução oral deve ser mantida na posição vertical e não deve ser congelada.

O prazo de validade das cápsulas é de 24 meses a partir da data de fabricação.

O prazo de validade da solução oral é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas:

Exelon® 1,5 mg: cápsula amarela opaca.
Exelon® 3,0 mg: cápsula laranja opaca.
Exelon® 4,5 mg: cápsula vermelha opaca.
Exelon® 6,0 mg: cápsula de tampa vermelha opaca e corpo laranja opaco.
Exelon® solução oral: líquido límpido, levemente amarelado

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração: Exelon® cápsulas ou solução oral deve ser administrado duas vezes ao dia, com as refeições da manhã e da noite. A quantidade prescrita da solução oral de Exelon® deve ser retirada do frasco utilizando-se a seringa dosadora que acompanha este medicamento. A solução oral de Exelon® deve ser administrada diretamente da seringa dosadora. Exelon® solução oral e cápsulas podem ser substituídos em doses iguais.

Dose inicial: 1,5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que são reconhecidamente sensíveis aos efeitos de medicamentos colinérgicos devem iniciar o tratamento com dose de 1 mg, duas vezes ao dia.

Ajuste de dose: a dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se essa dose for bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, a mesma pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes ao dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e então para 6 mg, duas vezes ao dia também devem estar baseados em boa tolerabilidade à dose atual e podem ser considerados após um mínimo de 2 semanas de tratamento naquele nível de dose.

Se forem observados efeitos adversos (por ex.: náusea, vômito, dor abdominal ou perda do apetite) ou diminuição de peso durante o tratamento, estes deverão ser resolvidos com a omissão de uma ou mais doses. Se os efeitos adversos persistirem, a dose diária deve ser reduzida à dose anterior que apresentou boa tolerabilidade.

Dose de manutenção: 1,5 mg a 6 mg, duas vezes ao dia; para atingir o benefício terapêutico máximo, os pacientes devem ser mantidos na dose bem tolerada mais elevada.

Dose máxima diária recomendada: 6 mg duas vezes ao dia.

Reinício da terapia: a incidência e a gravidade de reações adversas geralmente aumentam com doses maiores. Se o tratamento for interrompido por um período de mais do que três dias, deverá ser reiniciado com a menor dose diária e ajustado conforme descrito anteriormente.

População especial

- **Pacientes pediátricos** – Crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos): O uso de Exelon® em crianças não foi estudado e, portanto, não é recomendado.
- **Insuficiência renal ou hepática** – Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. No entanto, devido ao aumento da exposição em insuficiência renal moderada e insuficiência hepática leve a moderada, a dose de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser acompanhada de perto, pois os pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significativas podem apresentar mais reações adversas dose-dependente.

As cápsulas não devem ser partidas, abertas ou mastigadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas mais comumente são gastrointestinais, incluindo náuseas (38%) e vômitos (23%), especialmente durante a titulação. Os pacientes dos estudos clínicos foram mais suscetíveis às reações adversas gastrointestinais e perda de peso.

As reações adversas nas Tabelas 2 e 3 estão classificadas segundo a frequência, da mais para a menos frequente, utilizando o seguinte critério: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 2 - Reações adversas em pacientes com demência de Alzheimer tratados com Exelon® cápsulas ou Exelon® solução oral

| | |
|--|---|
| Infecções e infestações | |
| Muito rara: | infecção urinária. |
| Distúrbios psiquiátricos | |
| Comum: | agitação, confusão e ansiedade. |
| Incomum: | Insônia e depressão. |
| Muito rara: | alucinações. |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Muito comum: | tontura. |
| Comum: | dor de cabeça, sonolência e tremor. |
| Incomum: | síncope. |
| Rara: | convulsões. |
| Distúrbios cardíacos | |
| Rara: | angina pectoris e infarto do miocárdio. |
| Muito rara: | arritmia cardíaca (por ex.: bradicardia, bloqueio atrioventricular, fibrilação atrial e taquicardia). |
| Distúrbios vasculares | |
| Muito rara: | hipertensão. |
| Distúrbios gastrintestinais | |
| Muito comum: | náusea, vômito, diarreia e perda do apetite. |
| Comum: | dor abdominal e dispepsia. |
| Rara: | úlceras gástrica e duodenal. |
| Muito rara: | hemorragia gastrintestinal, pancreatite e vômito grave associado à ruptura esofágica. |
| Distúrbios hepatobiliares | |
| Incomum: | alterações nos testes de função hepática. |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos | |
| Comum: | hiperidrose. |
| Rara: | erupção cutânea e prurido. |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | |
| Comum: | fadiga, astenia e indisposição. |
| Incomum: | queda. |
| Laboratorial | |
| Comum: | perda de peso. |

Tabela 3 - Reações adversas relatadas durante estudo clínico de 24 semanas em pacientes com demência associada com a doença de Parkinson tratados com Exelon® cápsulas.

| Reações Adversas | | Estudo B 2315 | Estudo B 2311 | |
|--|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------|
| | | Exelon® cápsulas | Exelon® cápsulas | Placebo |
| | | n (%) | n (%) | n (%) |
| Total de pacientes estudados | | 294 (100) | 362 (100) | 179 (100) |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | |
| Comum: | Diminuição do apetite | 14 (4,8) | 28 (7,7) | 8 (4,5) |
| Comum: | Desidratação | 2 (0,7) | 8 (2,2) | 2 (1,1) |
| Distúrbios Psiquiátricos | | | | |
| Comum: | Ansiedade | 13 (4,4) | 11 (3,0) | 1 (0,6) |
| Comum: | Insônia | 7 (2,4) | 10 (2,8) | 4 (2,2) |
| Comum: | Agitação | 1 (0,3) | 10 (2,8) | 3 (1,7) |
| Distúrbios no Sistema Nervoso | | | | |
| Muito comum: | Tremor | 67 (22,8) | 37 (10,2) | 7 (3,9) |
| Comum: | Tontura | 24 (8,2) | 20 (5,5) | 2 (1,1) |
| Comum: | Sonolência | 18 (6,1) | 13 (3,6) | 5 (2,8) |
| Comum: | Cefaleia | 12 (4,1) | 15 (4,1) | 5 (2,8) |
| Comum: | Doença de Parkinson (agravamento) | * | 12 (3,3) | 2 (1,1) |
| Comum: | Bradicinesia | 9 (3,1) | 9 (2,5) | 3 (1,7) |

| | | | | |
|--|-------------------------------|------------|------------|-----------|
| Comum: | Discinesia | 10 (3,4) | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Comum: | Rigidez da roda dentada | 9 (3,1) | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Comum: | Hipocinesia | 7 (2,4) | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Incomum: | Distonia | 0 (0,0) | 3 (0,8) | 1 (0,6) |
| Distúrbios cardíacos | | | | |
| Comum: | Bradicardia | 2 (0,7) | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Incomum: | Fibrilação atrial | 1 (0,3) | 2 (0,6) | 0 (0,0) |
| Incomum: | Bloqueio atrioventricular | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 1 (0,6) |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Muito comum: | Náusea | 113 (38,4) | 105 (29,0) | 20 (11,2) |
| Muito comum: | Vômito | 38 (12,9) | 60 (16,6) | 3 (1,7) |
| Comum: | Diarreia | 24 (8,2) | 26 (7,2) | 8 (4,5) |
| Comum: | Dor abdominal e dispepsia | 12 (4,1) | 15 (4,1) | 1 (0,6) |
| Comum: | Hipersecreção salivar | 6 (2,0) | 5 (1,4) | 0 (0,0) |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos | | | | |
| Comum: | Aumento da sudorese | 6 (2,0) | 8 (2,2) | 1 (0,6) |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | | | | |
| Muito comum: | Queda | 29 (9,9) | 21 (5,8) | 11 (6,1) |
| Comum: | Fadiga | 16 (5,4) | 14 (3,9) | 5 (2,8) |
| | Astenia | 11 (3,7) | 6 (1,7) | 2 (1,1) |
| Comum: | Anormalidade no modo de andar | 0 (0,0) | 6 (1,7) | 0 (0,0) |

* O agravamento da doença de Parkinson no estudo 2315 foi avaliado pelos relatos de reações adversas pré-identificadas (tremor, bradicinesia, rigidez da roda dentada e queda) e cada um deles foi listado com as frequências correspondentes.

Reações adversas adicionais observadas durante estudo aberto prospectivo de 76 semanas, em pacientes com demência associada à doença de Parkinson e tratados com Exelon[®] cápsulas: hipertensão, hipotensão (comum).

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em estudo clínico, em pacientes com demência associada à doença de Parkinson tratados com Exelon[®] Patch: agitação, depressão (comum).

Reações adversas adicionais obtidas de relatos espontâneos pós-comercialização (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram identificadas com Exelon[®] cápsulas ou Exelon[®] solução oral baseadas em relatos espontâneos na pós-comercialização. Tais reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, portanto não é possível estimar com segurança sua frequência.

Frequência desconhecida: desidratação, agressividade e agitação, sintomas extrapiramidais em pacientes com demência de Alzheimer, doença do nódulo sinusal, hepatite, dermatite alérgica (disseminada).

Reações adversas adicionais relatadas com Exelon[®] Patch

Comum: incontinência urinária

Incomum: acidente vascular cerebral, delírio e hiperatividade psicomotora

Raramente relatadas: eritema, urticária, bolhas e dermatite alérgica

Informações de estudos clínicos em pacientes com demência associada à doença de Parkinson

A Tabela 4 relaciona o número e a porcentagem de pacientes do estudo clínico de 24 semanas de duração conduzido com Exelon[®] em pacientes com demência associada à doença de Parkinson com reações pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson.

Tabela 4 – Reações adversas pré-definidas que podem ter refletido o agravamento da doença de Parkinson em pacientes com demência associada à doença de Parkinson (Estudo B2311)

| | Exelon[®] n (%) | Placebo n (%) |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
|--|-------------------------------------|--------------------------|

| | | |
|---|-----------|-----------|
| Total de pacientes estudados | 362 (100) | 179 (100) |
| Total de pacientes com reações adversas pré-definidas | 99 (27,3) | 28 (15,6) |
| Tremor | 37 (10,2) | 7 (3,9) |
| Queda | 21 (5,8) | 11 (6,1) |
| Doença de Parkinson (agravamento) | 12 (3,3) | 2 (1,1) |
| Hipersecreção salivar | 5 (1,4) | 0 |
| Discinesia | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Parkinsonismo | 8 (2,2) | 1 (0,6) |
| Hipocinesia | 1 (0,3) | 0 |
| Distúrbio do movimento | 1 (0,3) | 0 |
| Bradicinesia | 9 (2,5) | 3 (1,7) |
| Distonia | 3 (0,8) | 1 (0,6) |
| Anormalidade no modo de andar | 5 (1,4) | 0 |
| Rigidez muscular | 1 (0,3) | 0 |
| Distúrbio do equilíbrio | 3 (0,8) | 2 (1,1) |
| Rigidez musculoesquelética | 3 (0,8) | 0 |
| Rigidez ou torpor | 1 (0,3) | 0 |
| Disfunção motora | 1 (0,3) | 0 |

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a maioria dos casos de superdose acidental não foi associada a nenhum sinal ou sintoma clínico e quase todos os pacientes envolvidos continuaram o tratamento com Exelon®. Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, tremor, dor de cabeça, sonolência, bradicardia, estado de confusão, hiperidrose, hipertensão, alucinações e mal-estar. A superdose com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea severa, vômito, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória e convulsões. A fraqueza muscular é uma possibilidade e pode resultar em morte se os músculos respiratórios estiverem envolvidos. Devido ao conhecido efeito vagotônico dos inibidores de colinesterase sobre o coração, bradicardia e/ou síncope podem também ocorrer.

Desfecho fatal foi raramente relatado com superdose de rivastigmina e a relação com a rivastigmina não ficou clara. Os sintomas de superdose e os resultados variam de paciente para paciente, nem tampouco a gravidade do resultado previsivelmente relacionada com a quantidade da superdose.

Tratamento: uma vez que a rivastigmina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 1 hora e a duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, é recomendado que, em casos de superdose assintomática, nenhuma dose de Exelon® deva ser administrada pelas próximas 24 horas. Nos casos de superdose acompanhada por vômito e náusea grave, o uso de antieméticos deve ser considerado. Tratamento sintomático para outros eventos adversos deve ser realizado, se necessário.

Na superdose grave, a atropina pode ser utilizada. Recomenda-se uma dose inicial i.v. de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. Não é recomendado o uso da escopolamina como antídoto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Dizeres legais
MS – 1.0068.0099

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Cápsulas:

Fabricado por: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà del Vallès, Espanha.

Solução oral:

Fabricado por: Delpharm Huningue S.A.S., Huningue, França.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



CDS 27.05.14
2014-PSB/GLC-0686-s
VPS2

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---------|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 20/03/2014 | 0210270/14-6 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <ul style="list-style-type: none"> - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Dizeres Legais | VPS1 | 1,5 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 3,0 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 4,5 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 6,0 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 2 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 120 ml + SER DOS 2 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 50 ML + SER DOS |
| 25/06/2014 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <ul style="list-style-type: none"> - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose | VPS2 | 1,5 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 3,0 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 4,5 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 6,0 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28 2 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 120 ml + SER DOS 2 MG/ML SOL ORAL CT FR VD AMB X 50 ML + SER DOS |

Exelon[®] Patch
(rivastigmina)

Novartis Biociências SA

Adesivo Transdérmico

9mg / 18mg / 27mg

EXELON® PATCH
 rivastigmina

APRESENTAÇÕES

 Exelon® Patch 5 cm² – embalagens contendo 7 ou 30 adesivos.

 Exelon® Patch 10 ou 15 cm² – embalagens contendo 15 ou 30 adesivos.

VIA TRANSDÉRMICA
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO

 Cada adesivo transdérmico de 5 cm² de Exelon® Patch 5 contém 9 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 4,6 mg/24 h.

 Cada adesivo transdérmico de 10 cm² de Exelon® Patch 10 contém 18 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 9,5 mg/24 h.

 Cada adesivo transdérmico de 15 cm² de Exelon® Patch 15 contém 27 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 13,3 mg/24 h.

Excipientes: dextroalfatocoferol, polibutimetacrilato, metilmetacrilato, copolímero acrílico, óleo de silicone.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer.

Tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos na doença de Alzheimer

A eficácia do Exelon® Patch (10 e 15) em pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer foi demonstrada em um estudo duplo-cego, placebo controlado de 24 semanas e na sua fase aberta de extensão e um estudo comparativo, duplo-cego, ativo de 48 semanas.

Demência leve a moderada de Alzheimer
Estudos controlados de 24 semanas

 Os pacientes envolvidos em um estudo placebo controlado tiveram um MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10 - 20. A eficácia foi estabelecida através do uso de instrumentos independentes de avaliação e de domínio específico, os quais foram aplicados a intervalos regulares durante o período de 24 semanas de tratamento. Isso inclui o ADAS-Cog (uma medida de cognição baseada no desempenho), o ADCS-CGIC (uma avaliação global compreensiva do paciente pelo médico envolvendo os dados do cuidador) e o ADCS-ADL (uma avaliação medida pelo cuidador sobre as atividades do cotidiano incluindo higiene pessoal, alimentação, vestir-se, tarefas domésticas tais como compras, retenção da habilidade para se orientar no ambiente tão bem quanto o envolvimento em atividades relacionadas a finanças). Os resultados de 24 semanas para os três instrumentos de avaliação estão resumidos na Tabela 1^{1,2,3}.

Tabela 1: Resultados de 24 semanas para as três ferramentas de avaliação em pacientes com demência por doença de Alzheimer leve a moderada

| População ITT-LOCF | Exelon® Patch 10 N = 251 | Exelon® Patch 20 N = 264 | Exelon® Cápsula 12 mg/dia N = 256 | Placebo N = 282 |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------|
| ADAS-Cog Linha de base ± DP | (n = 248) 27,0 ± 10,3 | (n = 262) 27,4 ± 9,7 | (n = 253) 27,9 ± 9,4 | (n = 281) 28,6 ± 9,9 |
| Alteração média na semana 24 ± DP | -0,6 ± 6,4 | -1,6 ± 6,5 | -0,6 ± 6,2 | 1,0 ± 6,8 |
| Valor p vs placebo | 0,005* ¹ | <0,001* ¹ | 0,003* ¹ | |

| | (n = 248) | (n = 260) | (n = 253) | (n = 278) |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| ADCS-CGIC | | | | |
| Pontuação média ± DP | 3,9 ± 1,20 | 4,0 ± 1,27 | 3,9 ± 1,25 | 4,2 ± 1,26 |
| Valor p vs placebo | 0,010* ² | 0,054* ² | 0,009* ² | |
| ADCS-ADL | (n = 247) | (n = 263) | (n = 254) | (n = 281) |
| Linha de base ± DP | 50,1 ± 16,3 | 47,6 ± 15,7 | 49,3 ± 15,8 | 49,2 ± 16,0 |
| Alteração média na semana 24 ± DP | -0,1 ± 9,1 | 0,0 ± 11,6 | -0,5 ± 9,5 | -2,3 ± 9,4 |
| Valor p vs placebo | 0,013* ¹ | 0,017* ¹ | 0,039* ¹ | |

* p ≤ 0,05 vs placebo

ITT: Intent-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward.

¹ Baseado em ANCOVA com o tratamento e o país como fatores e o valor de linha de base como uma covariante. As alterações negativas do ADAS-Cog indicam melhora. As alterações positivas do ADCS-ADL indicam melhora.

² Baseado no teste CMH (teste van Elteren) por país. As pontuações ADCS-CGIC < 4 indicam melhora.

Os resultados para respostas clinicamente relevantes do estudo de 24 semanas são apresentados na Tabela 2. Evoluções clinicamente relevantes foram definidas a priori como: melhora de pelo menos 4 pontos no ADAS-Cog, ausência de piora no ADCS-CGIC e ausência de piora no ADCS-ADL ^{1,2}.

Tabela 2: Resultados para respostas clinicamente relevantes do estudo placebo controlado de 24 semanas em pacientes com demência por doença de Alzheimer leve a moderada

| | Pacientes com respostas clinicamente significantes (%) | | | |
|--|--|---------------------------------|---|---------|
| | Exelon [®] Patch 10 | Exelon [®] Patch 20 | Exelon [®] Cápsula 12 mg/dia | Placebo |
| Melhora de pelo menos 4 pontos no ADAS-Cog com ausência de piora no ADCS-CGIC e no ADCS-ADL | 17,4* | 20,2** | 19,0** | 10,5 |

* p < 0,05, ** p < 0,01 vs placebo

Resultados similares foram observados com Exelon[®] Patch 10 em estudos controlados realizados separadamente em pacientes chineses e japoneses, com demência de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Estudo comparativo ativo controlado de 48 semanas ⁴

Pacientes envolvidos no estudo comparativo ativo controlado, tinham uma linha de base inicial de pontuação MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 10-24. O estudo foi desenhado para comparar a eficácia do Exelon[®] Patch 15 vs o Exelon[®] Patch 10 durante uma fase de tratamento duplo-cego de 48 semanas em pacientes com demência por doença de Alzheimer, que demonstrou declínio funcional e cognitivo após as 24-48 iniciais do tratamento de fase aberta, enquanto manteve a dose de Exelon[®] Patch 10. O declínio funcional foi avaliado pelo investigador e o declínio cognitivo foi definido como uma diminuição na pontuação no MEEM > 2 pontos em relação à visita anterior ou um decréscimo ≥ 3 pontos da linha de base. A eficácia foi estabelecida pelo uso independente, ferramentas de domínio específico de avaliação que foram aplicadas em intervalos regulares durante o período de tratamento de 48 semanas. Estas incluem a ADAS-Cog (uma medida de desempenho baseada em cognição) e a ADCS-ADL instrumental (uma subescala das atividades ADCS-ADL de escala da vida diária que avalia as atividades instrumentais que são pensadas para envolver as mais complexas atividades cognitivas que representam clinicamente significativas atividades funcionais da vida diária, que incluem manutenção financeira, preparação de refeições, compras, capacidade de orientar-se ao ambiente, capacidade de serem deixados sozinhos, etc) ⁴. Os resultados de 48 semanas para as duas ferramentas de avaliação estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Alteração média nas pontuações de ADAS-Cog e ADCS-IADL da linha de base duplo-cego ao longo do tempo em pacientes com demência por doença de Alzheimer leve a moderada

| População visitada | | | Exelon® Patch 15 N = 265 | Exelon® Patch 10 N = 271 | Exelon® Patch 15 - Exelon® Patch 10 | | |
|--------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------|---------|
| | | | Média (n=264) | Média (n=268) | DLSM | 95% CI | Valor-p |
| ADAS-Cog | | | | | | | |
| LOCF | Linha de base | | 34,4 | 34,9 | | | |
| | Duplo-cego semana 24 | Valor Variação | 35,4 1,0 | 37,1 2,2 | -1,3 | (-2,5, -0,2) | 0,027* |
| | Duplo-cego semana 48 | Valor Variação | 38,5 4,1 | 39,7 4,9 | -0,8 | (-2,1, 0,5) | 0,227 |
| ADCS-IADL | | | (n=265) | (n=271) | | | |
| LOCF | Linha de base | | 27,5 | 25,8 | | | |
| | Semana 24 | Valor Variação | 26,0 -1,5 | 22,9 -2,8 | 1,7 | (0,5, 2,9) | 0,005* |
| | Semana 48 | Valor Variação | 23,1 -4,4 | 19,6 -6,2 | 2,2 | (0,8, 3,6) | 0,002* |

ANCOVA - análise de covariância, IC - intervalo de confiança, DB - duplo-cego.

DLSM - diferença nos valores mínimos, LOCF - última observação levada adiante.

Pontuações ADAS-Cog: A diferença negativa em DLSM indica uma maior melhoria com Exelon® Patch 15 cm² em comparação com Exelon® Patch 10 cm².

Pontuações ADCS-IADL: A diferença positiva na DLSM indica uma maior melhoria com Exelon® Patch 15 cm² em comparação com Exelon® Patch 10 cm².

n é o número de pacientes com uma avaliação no início do estudo e a visita correspondente.

A DLSM, IC 95%, e valor de p são baseados em um modelo de ANCOVA ajustado para o país e de base

* p < 0,05.

Demência associada à doença de Parkinson

A eficácia e segurança da rivastigmina em pacientes portadores de demência associada à doença de Parkinson têm sido demonstradas com Exelon® cápsulas, porém não foram conduzidos estudos com Exelon® Patch.

Dados farmacocinéticos modelados de um estudo conduzido com os adesivos transdérmicos de Exelon® Patch, em pacientes com a doença de Alzheimer, demonstrou que a exposição diária total (AUC) do Exelon® Patch 10 é aproximadamente equivalente à exposição obtida com a cápsula de 6 mg duas vezes ao dia. A dose de Exelon® cápsulas 6 mg duas vezes ao dia é a maior dose usada em pacientes portadores de demência associada à doença de Parkinson. A dose média diária de manutenção com cápsulas que oferece eficácia superior comparada ao placebo em ADAS-Cog e ADCS-CGIC foi de 8,7 mg de rivastigmina. Esta evidência suporta o uso de Exelon® Patch em pacientes portadores de demência associada à doença de Parkinson.

Referências Bibliográficas

- [Zechner S, Bernhard G] A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group evaluation of the efficacy, safety and tolerability of the once-daily Exelon® patch formulation in patients with probable *Alzheimer's* disease (MMSE 10-20), Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 19 Jun 06. [75] (dados em arquivo).
- [Tekin S, Nagel J, Quarg P] Clinical Overview in *Alzheimer's* Disease and Dementia associated with *Parkinson's* Disease patch. 08 Aug 06. [77] (dados em arquivo).
- Exelon /Prometax (rivastigmine). 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Addition of new clinical data from Study D2344 (China), Study D1301 (Japan) and Study DUS44 extension – sections Clinical and ADR. Novartis. 6-May-2014. [104] (dados em arquivo).

4. Exelon/Prometax (rivastigmine). 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Exelon Patch 15 in patients with Alzheimer's dementia. Novartis. 8-Nov-2011. [99] (dados em arquivo).
5. Exelon/Prometax (rivastigmine). 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Exelon capsule and patch in dementia associated with Parkinson's disease. Novartis Pharma AG, 31-Mar-2011 [98] (dados em arquivo).
6. [Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JÁ et. al. (1996)] In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. Ann Neurol;40:399-410. [82] (dados em arquivo).
7. [Perry EK, Curtis M, Dick DJ et. al. (1985)] Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry;48:413-421. [83] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação/ farmacodinâmica

Classe farmacoterapêutica: inibidor seletivo da colinesterase cerebral.

As alterações patológicas na doença de Alzheimer envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias estão envolvidas na atenção, no aprendizado, na memória e em outros processos cognitivos. Acredita-se que a rivastigmina, um inibidor seletivo da acetil e butirilcolinesterase cerebral do tipo carbamato, facilita a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos funcionalmente intactos. Dados de estudos com animais indicam que a rivastigmina aumenta seletivamente a disponibilidade de acetilcolina no córtex e no hipocampo. Dessa forma, Exelon® pode apresentar um benefício nos déficits cognitivos mediados pelo sistema colinérgico, associados à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson. Além disso, existem evidências de que a inibição da colinesterase poderia diminuir a formação de fragmentos da proteína amiloidogênica precursora de beta-amiloide (PAP) e, dessa forma, das placas amiloides, que são uma das principais características patológicas da doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com suas enzimas-alvo pela formação de uma ligação covalente que inativa temporariamente as enzimas. Em homens jovens e saudáveis, uma dose oral de 3,0 mg diminui a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no líquido cefalorraquidiano em aproximadamente 40% dentro da primeira 1,5 hora após a administração. A atividade da enzima retorna aos níveis basais cerca de 9 horas após ter sido atingido o efeito inibitório máximo. A atividade da butirilcolinesterase (BuChE) no líquido cefalorraquidiano foi transitoriamente inibida e não foi muito diferente do valor basal após 3,6 horas em voluntários jovens e saudáveis. Em pacientes com a doença de Alzheimer, a inibição da acetilcolinesterase no líquido cefalorraquidiano pela rivastigmina se mostrou dose-dependente até 6 mg administrados duas vezes ao dia, a maior dose testada. A inibição da atividade de BuChE no líquido cefalorraquidiano de pacientes com a doença de Alzheimer pela rivastigmina, foi similar àquela da AChE, com uma mudança, em relação ao valor basal de mais de 60% após a administração de 6 mg duas vezes ao dia. O efeito da rivastigmina na atividade da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano foi mantido após 12 meses de administração, o mais longo período estudado. Foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre o grau de inibição pela rivastigmina da AChE e BuChE no líquido cefalorraquidiano e alterações em uma medida composta do desempenho cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer; entretanto, somente a inibição da BuChE no líquido cefalorraquidiano se correlacionou significativa e consistentemente com melhoras nos subtestes relacionados com a velocidade, atenção e memória.

Farmacocinética

- Absorção

A absorção de rivastigmina do Exelon® Patch é lenta. Após a primeira dose, concentrações detectáveis no plasma são observadas após um intervalo de tempo de 0,5 – 1 hora. As concentrações, então, aumentam lentamente e tipicamente, após 8 horas, atingem níveis próximos ao máximo, apesar dos valores máximos ($C_{máx}$) serem com frequência atingidos mais tarde (10 – 16 horas). Após o pico, as concentrações no plasma diminuem lentamente pelo tempo restante do período de aplicação de 24 horas. Com a dose múltipla (tal como no estado de equilíbrio), após o adesivo anterior ter sido trocado pelo novo, as concentrações plasmáticas no início decrescem lentamente por aproximadamente 40 minutos em média, até a absorção da nova aplicação tornar-se mais rápida que a eliminação, e os níveis plasmáticos começarem a aumentar novamente e alcançar um novo pico em aproximadamente 8 horas. No estado de equilíbrio, níveis de depressão são aproximadamente 50% dos níveis de pico, ao contrário da dose oral, cujas concentrações caem para virtualmente zero entre as doses (vide as Figuras a seguir). Estes tempos das concentrações plasmáticas são observados com todas as concentrações (tamanhos) dos adesivos investigados, desde o Exelon® Patch 5 ao Exelon® Patch 20.

Embora menos pronunciada que a formulação oral, a exposição à rivastigmina ($C_{\text{máx}}$ e AUC) aumentou proporcionalmente com o aumento de doses do adesivo. O aumento na AUC de rivastigmina em relação à menor dose de Exelon® Patch 5 foi de 2,6; 4,9 e 7,8 vezes, para Exelon® Patch de 10, 15 e 20, respectivamente. O índice de flutuação (IF), isto é, uma medida da diferença relativa entre concentrações de pico e de depressão [$(C_{\text{máx}} - C_{\text{mín}}) / C_{\text{avg}}$], estava na faixa de 0,57 a 0,77 para o adesivo, demonstrando assim uma flutuação muito menor entre as concentrações de pico e de depressão do que a formulação oral (IF = 3,96 a 6,24). Conforme determinado pela modelagem compartimental, o Exelon® Patch 20 exibiu exposição (AUC_{24h}) em um paciente típico equivalente àquela que seria proporcionada por uma dose oral de cerca de 9 a 10 mg duas vezes ao dia (isto é, 18 a 20 mg/dia), enquanto que o Exelon® Patch 10 exibiu uma exposição equivalente àquela proporcionada por uma dose oral de cerca de 6 mg duas vezes ao dia (isto é, 12 mg/dia).

Figura 1: Concentrações plasmáticas de rivastigmina seguidas de 24 horas de aplicação do adesivo transdérmico

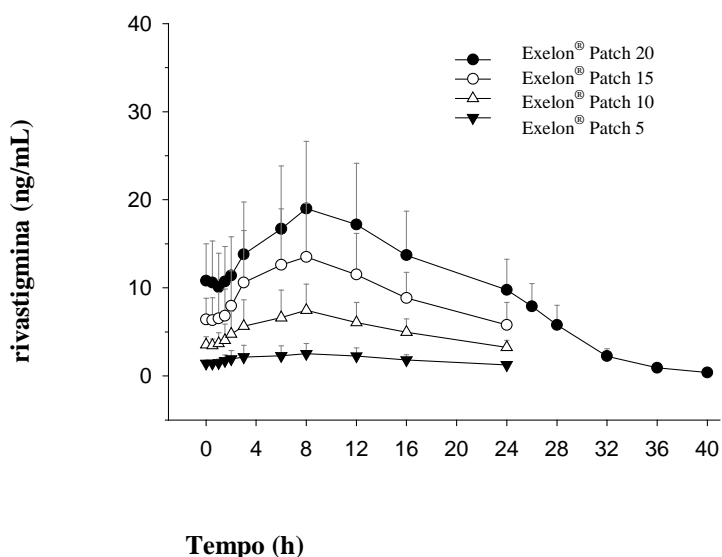
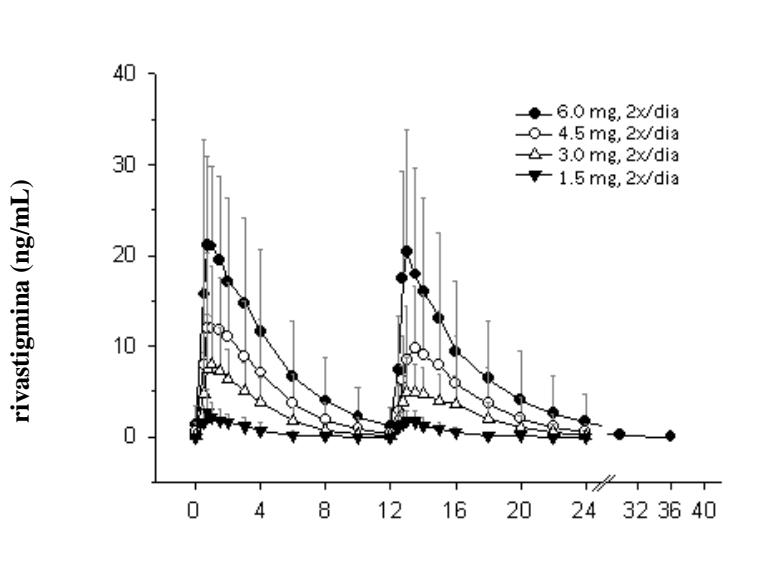


Figura 2: Concentrações plasmáticas de rivastigmina cápsulas, via oral, duas vezes ao dia



Tempo (h)

Em um estudo de dose simples que compara diretamente os adesivos com a forma oral, a variabilidade interindivíduos nos parâmetros farmacocinéticos da rivastigmina (ajustada para a dose/kg de peso corpóreo) foi de 43% ($C_{\text{máx}}$) e 49% (AUC_{0-24h}) após o adesivo, versus 74% e 103%, respectivamente, após a cápsula oral. Similarmente, a variabilidade interindivíduos nos parâmetros farmacocinéticos de rivastigmina foi menor após o adesivo do que após a cápsula oral no estudo em estado de equilíbrio em pacientes portadores da doença de Alzheimer que receberam doses repetidas. A variabilidade interpacientes foi no máximo 45% ($C_{\text{máx}}$) e 43% (AUC_{0-24h}) após o adesivo, enquanto que para a forma oral foi de 71% e 73%, respectivamente.

A relação entre a exposição do medicamento no estado de equilíbrio (rivastigmina e metabólito NAP226-90) e o peso corporal foi observada nos pacientes com a doença de Alzheimer. Em comparação aos pacientes com peso corporal de 65 kg, as concentrações da rivastigmina no estado de equilíbrio em pacientes com peso corporal de 35 kg seria aproximadamente o dobro, enquanto que para os pacientes com peso corporal de 100 kg, as concentrações seriam aproximadamente a metade. O efeito do peso corporal na exposição ao medicamento sugere especial atenção durante o aumento na titulação em pacientes com peso corporal muito baixo (veja “Posologia e modo de usar”).

A rivastigmina foi bem liberada do sistema transdérmico durante as 24 horas de aplicação com aproximadamente 50% da dose do medicamento liberada.

A área sob a curva (AUC_{∞}) da rivastigmina (e metabólito NAP226-90) foi maior quando o adesivo foi aplicado na parte superior das costas, no peito ou no braço. Se nenhuma destas partes estiver disponível, pode-se aplicar no abdômen ou coxa, no entanto, o profissional deve ter em mente que a exposição plasmática de rivastigmina associada a estas partes são aproximadamente 20 - 30% mais baixa.

Não há acúmulo relevante de rivastigmina ou metabólito NAP226-90 no plasma em pacientes com a doença de Alzheimer, exceto no tratamento com adesivo, onde os níveis plasmáticos no segundo dia foram maiores do que no primeiro.

O perfil farmacocinético dos adesivos transdérmicos de rivastigmina foi comparável em pacientes com doença de Alzheimer e em pacientes com demência associada à doença de Parkinson.

- Distribuição

A rivastigmina apresenta uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). Ela atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e apresenta um volume aparente de distribuição na faixa de 1,8 - 2,7 L/kg.

- Metabolismo

A rivastigmina é rápida e extensivamente metabolizada com uma meia-vida de eliminação aparente no plasma de aproximadamente 3,4 horas após remoção do sistema transdérmico. A eliminação foi limitada pela absorção (cinética flip-flop), que explica o $t_{1/2}$ mais longo após administração transdérmica (3,4 h) versus oral ou i.v. (1,4 a 1,7 h). O metabolismo é principalmente via hidrólise mediada pela colinesterase para o metabólito descarbamilado. In vitro, esse metabólito apresenta uma inibição mínima da acetilcolinesterase (< 10%). Com base em estudos in vitro, não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com fármacos metabolizados pelas seguintes isoenzimas do citocromo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Com base em evidência de estudos com animais, as isoenzimas principais do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. A depuração plasmática total de rivastigmina foi de aproximadamente 130 litros/h após 0,2 mg de dose intravenosa e diminuiu para 70 litros/h após 2,7 mg de dose intravenosa, a qual é consistente com a farmacocinética não linear e proporcional da rivastigmina causada pela saturação da sua eliminação.

A taxa de AUC_{∞} do metabólito ao precursor foi em torno de 0,7 após aplicação transdérmica versus 3,5 após administração oral, indicando que muito menos metabolismo ocorreu após o tratamento transdérmico. Menos NAP226-90 é formado após a aplicação do adesivo, presumivelmente por causa da ausência do metabolismo pré-sistêmico (passagem hepática inicial).

- Eliminação

A rivastigmina inalterada é encontrada em pequenas quantidades na urina; a excreção renal dos metabólitos é a principal via de eliminação. Após a administração de ^{14}C -rivastigmina, a eliminação renal foi rápida e essencialmente completa (> 90%) em 24 horas. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes.

- Pacientes idosos

A idade não tem impacto na exposição à rivastigmina em pacientes portadores da doença de Alzheimer tratados com Exelon[®] Patch.

- Pacientes com disfunção hepática

Nenhum estudo foi conduzido com o Exelon[®] Patch em pacientes com disfunção hepática. Após administração oral, a $C_{\text{máx}}$ de rivastigmina foi de aproximadamente 60% maior e a AUC de rivastigmina foi mais que duas vezes maiores em pacientes com disfunção hepática leve à moderada do que em pacientes saudáveis. Após uma única dose oral de 3 mg ou doses múltiplas orais de 6 mg duas vezes ao dia, o clearance (depuração) oral médio da rivastigmina foi de aproximadamente 60-65% mais baixo em pacientes (n = 10, biópsia comprovada) com insuficiência hepática leve (n = 7, Child-Pugh 5-6) e moderada (n = 3, Child-Pugh 7-9) do que em indivíduos saudáveis (n = 10). Estas alterações farmacocinéticas não tiveram efeito sobre a incidência ou gravidade das reações adversas (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- Pacientes com disfunção renal

Nenhum estudo foi conduzido com Exelon[®] Patch em pacientes com disfunção renal. Com base na análise da população, o clearance (depuração) da creatinina não apresentou qualquer efeito claro sobre as concentrações da rivastigmina ou de seu metabólito no estado de equilíbrio. Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal (vide “Posologia e modo de usar”).

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade aguda

Os valores de DL_{50} oral estimados em camundongos foram de 5,6 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas). Os valores de DL_{50} oral em ratos foram de 8,1 mg/kg (machos) e de 13,8 mg/kg (fêmeas).

- Toxicidade de dose múltipla

Estudos de toxicidade de dose múltipla oral e tópica em camundongos, ratos, coelhos, cães e porcos mostraram apenas efeitos associados com uma exagerada ação farmacológica. Não foi observada toxicidade em órgão-alvo. Dose oral e tópica em estudos com animais foi limitada devido à sensibilidade dos modelos animais utilizados.

- Mutagenicidade

A rivastigmina não se apresentou mutagênica em testes de mutação genética, testes de dano de DNA primário nem em alterações cromossômicas in vivo. Em testes de alterações cromossômicas in vitro, um pequeno aumento no número de células portadoras de aberrações cromossômicas ocorreu com concentrações muito elevadas. Entretanto, como não há evidência de atividade clastogênica nos testes in vivo de aberração cromossômica mais relevante, é mais provável que os resultados in vitro tenham configurado observações falso-positivas. Além disso, o principal metabólito NAP226-90 não induziu aberrações cromossômicas estruturais em um estudo in vitro, indicando que o composto não tem potencial genotóxico.

- Carcinogenicidade

Não foi observada evidência de carcinogenicidade em estudos com administração oral e tópica em camundongos e estudo de administração oral em ratos com a dose máxima tolerada. A exposição da rivastigmina e seus metabólitos foi aproximadamente equivalente à exposição em humanos com as maiores doses de rivastigmina de cápsulas e adesivos.

- Toxicidade reprodutiva

Estudos de administração oral em ratas e coelhas prenhas com níveis de dose de até 2,3 mg/kg/dia não demonstraram indicações de potencial teratogênico relacionados à rivastigmina. Da mesma forma, não foi demonstrada evidência de efeitos adversos da rivastigmina na fertilidade, função reprodutiva ou crescimento intraútero ou pós-natal em ratos que receberam níveis de dose de até 1,1 mg/kg/dia (vide “Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade”). Estudos específicos com sistemas transdérmicos em animais prenhas não foram conduzidos.

- Tolerância local

Os adesivos de rivastigmina não foram fototóxicos e considerados como sendo não-sensibilizador. Em alguns outros estudos de toxicidade dérmica, um leve efeito de irritação na pele dos animais de laboratório, incluindo controles, foi observado. Isso pode indicar um potencial do Exelon[®] Patch em induzir leve eritema nos pacientes. Uma potencial

irritação leve da rivastigmina nos olhos/mucosa foi identificada em um estudo em coelhos (vide “Posologia e modo de usar - Importantes instruções de administração (pacientes e cuidadores devem ser instruídos)”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Exelon® Patch é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou a qualquer excipiente da fórmula (vide “Composição - Excipientes”).

História prévia de reações no local de aplicação de dermatite alérgica de contato com rivastigmina através do sistema transdérmico (vide “Advertências e precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso incorreto do medicamento e erros de dosagem resultando em superdose

O uso incorreto do medicamento e erros de dosagem com Exelon® Patch resultaram em reações adversas graves. Em alguns casos foi necessária a hospitalização, e raramente conduziram à morte (vide “Superdose”). A maioria dos casos de uso incorreto do medicamento e erros de dosagem envolveu a não remoção do adesivo antigo, quando colocado um novo e o uso de múltiplos adesivos de uma vez. Os pacientes e seus cuidadores devem ser orientados sobre as importantes instruções de administração para Exelon® Patch (vide “Posologia e modo de usar”).

Doenças gastrintestinais

A incidência e gravidade das reações adversas geralmente aumentam com o aumento de doses, particularmente na troca de dose. Se o tratamento for interrompido por três dias, o tratamento deve ser reiniciado com o Exelon® Patch 5.

Transtornos gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarreia podem ocorrer no início do tratamento e/ou no aumento de dose. Eles podem ser amenizados com a redução da dose. Em alguns casos, o uso de Exelon® Patch foi descontinuado. Pacientes que apresentam sinais ou sintomas de desidratação resultante de vômitos ou diarreia prolongada podem ser controlados com hidratação i.v. e redução da dose ou descontinuação, se reconhecidos e tratados prontamente. A desidratação pode estar associada a resultados graves (vide “Reações adversas”).

Perda de peso

Pacientes portadores da doença de Alzheimer podem perder peso durante o tratamento com inibidores da colinesterase, incluindo a rivastigmina. O peso dos pacientes deve ser monitorado durante a terapia com Exelon® Patch.

Outras reações adversas do aumento da atividade colinérgica

Assim como outras substâncias colinérgicas, deve-se ter cuidado ao utilizar Exelon® Patch:

- Em pacientes com doença do nódulo sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular) (vide “Reações adversas”);
- Em pacientes com úlceras gástrica ou duodenal ativas ou pacientes pré-dispostos a estas condições, pois a secreção ácido-gástrica pode ser aumentada;
- Em pacientes pré-dispostos a obstrução urinária e convulsões, pois os agentes colinomiméticos podem induzir ou exacerbar estas patologias;
- Em pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Como com outros colinomiméticos, a rivastigmina pode induzir ou exacerbar sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que estavam sendo tratados com Exelon® cápsulas, foi observada piora dos sintomas parkinsonianos, particularmente o tremor. Tais reações adversas podem também ocorrer com o Exelon® Patch, particularmente com Exelon® Patch 15 e Exelon® Patch 20 que proporcionam maior exposição (AUC) que aquela atingida pela administração de Exelon® cápsulas de 6 mg, duas vezes ao dia.

Reações no local de aplicação e reações cutâneas

Reações cutâneas no local da aplicação podem ocorrer com Exelon® Patch e são geralmente de intensidade leve ou moderada (vide “Reações adversas”). Estas reações não são em si uma indicação de sensibilização. Entretanto, o uso de rivastigmina patch pode levar a dermatite de contato alérgica.

Deve-se suspeitar de dermatite de contato alérgica se as reações no local de aplicação se espalharam além do tamanho do adesivo, se houver evidência de uma reação mais intensa no local (por exemplo, eritema aumentando, edema, pápulas, vesículas) e se os sintomas não melhoram significativamente dentro de 48 horas após a remoção do patch. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (vide “Contraindicações”).

Em pacientes que desenvolvem reações no local de aplicação sugestivas de dermatite de contato alérgica ao Exelon® Patch e que continuam precisando de rivastigmina, o tratamento deve ser transferido para a rivastigmina oral somente

após testes de alergia negativa e sob rigorosa supervisão médica. É possível que alguns pacientes sensibilizados à rivastigmina por exposição ao adesivo não consigam utilizar a rivastigmina em qualquer forma. Houve relatos de pós-comercialização isolados de pacientes com dermatites alérgicas (disseminada) quando a rivastigmina foi administrada, independentemente da via de administração (oral, transdérmica). Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado (vide “Contraindicações”). Pacientes e cuidadores devem ser instruídos.

Populações especiais

- Pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg podem apresentar mais reações adversas e podem ser mais propícios a descontinuar o tratamento por causa destas reações adversas. Cuidadosamente titular e monitorar estes pacientes para as reações adversas (por exemplo, náusea ou vômito excessivo) e considerar a redução da dose se as reações adversas ocorrerem (vide “Posologia e modo de usar”);
- Disfunção hepática: pacientes com disfunção hepática clinicamente significativa podem apresentar mais reações adversas. Deve-se seguir rigorosamente as recomendações de posologia na titulação, de acordo com a tolerabilidade individual. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados. Deve-se ter cuidado especial na titulação destes pacientes (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas – Farmacocinética”).

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar

Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina em mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Em animais prenhas, a rivastigmina e/ou seus metabólitos atravessaram a placenta. Não se sabe se isto ocorre em seres humanos. Em estudos com animais, a rivastigmina não se mostrou teratogênica. Entretanto, a segurança de Exelon® na gravidez humana não foi estabelecida e o mesmo deve ser utilizado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial for superior ao possível risco ao feto.

Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Em animais, a rivastigmina e/ou seus metabólitos foram excretados no leite materno. Não se sabe se Exelon® é excretado no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam Exelon® não devem amamentar.

- Fertilidade

Em ratos machos e fêmeas, não foram observadas reações adversas da rivastigmina na fertilidade ou desempenho reprodutivo na geração dos pais ou nos filhos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Não há informações disponíveis sobre os efeitos da rivastigmina na fertilidade humana.

Condução de veículos e operação de máquinas

A demência associada à doença de Alzheimer e de Parkinson pode causar comprometimento gradual sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. A rivastigmina pode induzir tontura e sonolência, principalmente no início do tratamento ou no aumento de dose. Portanto, em pacientes com demência tratados com rivastigmina, a habilidade de continuar a dirigir veículos e/ou operar máquinas complexas deve ser rotineiramente avaliada pelo médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos com Exelon® Patch não foram realizados.

A rivastigmina é metabolizada principalmente pela hidrólise por esterases. Um metabolismo mínimo ocorre através da maioria das isoenzimas do citocromo P450. Dessa forma, não são previstas interações farmacocinéticas com outros fármacos metabolizados por essas enzimas.

Interações antecipadas, resultando em uso concomitante não recomendado

- metoclopramida

Considerando a possibilidade de um efeito extrapiramidal aditivo não é recomendado o uso concomitante de metoclopramida e rivastigmina.

- Medicamentos que agem no sistema colinérgico

Tendo em vista seus efeitos farmacodinâmicos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outros medicamentos colinomiméticos devido ao possível efeito aditivo. A rivastigmina também pode interferir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos (por exemplo, a oxibutinina, tolterodina).

- Relaxantes musculares do tipo succinilcolina

Como um inibidor de colinesterase, a rivastigmina pode potencializar os efeitos relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a anestesia.

Interações observadas a serem consideradas

- Betabloqueadores

Efeitos aditivos que levam à bradicardia (que pode resultar em síncope) foram relatados com o uso combinado de vários betabloqueadores (incluindo atenolol) e rivastigmina. Espera-se que os betabloqueadores cardioseletivos sejam associados ao maior risco, mas relatos também foram recebidos em pacientes com outros betabloqueadores.

Interação com a nicotina

A análise farmacocinética da população mostrou que o uso de nicotina aumenta o clearance (depuração) oral da rivastigmina em 23% em pacientes com demência de Alzheimer (n = 75 fumantes e 549 não-fumantes), após doses orais de até 12 mg/dia de cápsulas de rivastigmina.

Interações com medicamentos geralmente usados concomitantemente

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a rivastigmina e digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina em estudos com voluntários saudáveis. O aumento no tempo de protrombina induzido pela varfarina não é afetado pela administração de rivastigmina. Não foram observados efeitos desfavoráveis na condução cardíaca após a administração concomitante de digoxina e rivastigmina.

A administração concomitante de rivastigmina com medicamentos prescritos comumente, tais como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, anti-hipertensivos de ação central, bloqueadores de canal de cálcio, drogas inotrópicas, antianginosos, anti-inflamatórios não-esteroidais, estrógenos, analgésicos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos, não foi associada às alterações na cinética de rivastigmina nem ao aumento do risco de efeitos desfavoráveis clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os adesivos transdérmicos de Exelon® Patch devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Exelon® Patch 5: Sistema transdérmico circular de 5cm², de filme bege, com matriz adesiva e protetor do adesivo retangular transpassado.

Exelon® Patch 10: Sistema transdérmico circular de 10cm², de filme bege, com matriz adesiva e protetor do adesivo retangular transpassado.

Exelon® Patch 15: Sistema transdérmico circular de 15cm², de filme bege, com matriz adesiva e protetor do adesivo retangular transpassado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Os adesivos transdérmicos devem ser aplicados uma vez ao dia sobre a pele limpa, seca, sem pelos, intacta, nas partes superior ou inferior das costas, no braço ou peito, em lugares que não sofrerão atritos com roupas apertadas. O adesivo deve ser substituído por um novo após 24 horas.

Importantes instruções de administração (pacientes e cuidadores devem ser instruídos)

- O adesivo do dia anterior deve ser removido antes de se aplicar um novo;

- O adesivo deve ser substituído por um novo após 24 horas. Somente um adesivo deve ser usado de cada vez (vide “Advertências e precauções” e “Superdose”);
- O adesivo não deve ser aplicado em locais da pele que estejam vermelhos, irritados ou cortados. Recomenda-se alterar o local de aplicação diariamente para evitar a uma potencial irritação, embora adesivos consecutivos possam ser aplicados no mesmo local anatômico (por exemplo, um outro ponto na parte superior das costas);
- O adesivo deve ser pressionado firmemente por pelo menos 30 segundos usando a palma da mão até que esteja bem colado;
- Se o adesivo cair, um novo deve ser aplicado durante o resto do dia, então ele deve ser substituído no horário habitual do dia seguinte;
- O adesivo pode ser usado em situações do dia-a-dia, inclusive no banho e nos dias de calor;
- O adesivo não deve ser exposto a qualquer fonte de calor externo (por exemplo luz solar excessiva, saunas) por longos períodos de tempo;
- O adesivo não deve ser cortado em pedaços;
- Lave as suas mãos com água e sabão após a remoção do adesivo. Em caso de contato com os olhos ou se os olhos tornarem-se vermelhos depois de manusear o adesivo, lave-os imediata e abundantemente com água abundante e procure um médico se os sintomas não forem resolvidos.

Posologia

| Adesivos | Dose de rivastigmina base | Taxa de liberação in vivo em 24 h de rivastigmina base |
|------------------------------|---------------------------|--|
| Exelon [®] Patch 5 | 9 mg | 4,6 mg |
| Exelon [®] Patch 10 | 18 mg | 9,5 mg |
| Exelon [®] Patch 15 | 27 mg | 13,3 mg |

Dose inicial

O tratamento é iniciado com **Exelon[®] Patch 5**, uma vez ao dia.

Após no mínimo quatro semanas de tratamento, se bem tolerado, esta dose deve ser aumentada para **Exelon[®] Patch 10**, que é a dose efetiva recomendada,

Dose de manutenção

Exelon[®] Patch 10 é recomendado como dose diária de manutenção a qual pode ser continuada enquanto os efeitos benéficos estiverem presentes.

Respostas individuais à rivastigmina podem variar e alguns pacientes podem ter efeitos benéficos adicionais com doses mais altas. Aumentos subsequentes para **Exelon[®] Patch 15** devem ser sempre baseados na boa tolerabilidade da dose atual, e devem ser considerados somente após um mínimo de quatro semanas de tratamento com cada nível de dose.

Interrupção do tratamento

- O tratamento deve ser temporariamente interrompido, se reações adversas gastrointestinais e/ou piora dos sintomas extrapiramidais existentes (por ex.: tremor) forem observadas, até que estas reações sejam solucionadas. O tratamento com adesivo pode ser reiniciado com a mesma dose, se este não estiver sido interrompido por mais do que três dias. Caso contrário, o tratamento deve ser reiniciado com **Exelon[®] Patch 5**;
- Se os efeitos adversos persistirem na retomada da terapia, a dose deve ser temporariamente reduzida para a anterior melhor tolerada pelo paciente.

Transferência de pacientes em tratamento com cápsulas ou solução oral para o tratamento com adesivos

Pacientes tratados com Exelon[®] cápsulas ou solução oral podem ser transferidos para Exelon[®] Patch, conforme segue:

- Um paciente que está recebendo uma dose < 6 mg/dia de rivastigmina via oral, pode ser transferido para **Exelon[®] Patch 5**;
- Um paciente que está recebendo uma dose de 6 a 12 mg/dia de rivastigmina via oral, pode ser diretamente transferido para **Exelon[®] Patch 10**.

É recomendado que a aplicação do primeiro adesivo seja feita um dia após a última dose oral.

População especial:

- Pacientes pesando menos de 50 kg

Deve-se ter cautela na titulação destes pacientes uma vez que eles podem apresentar mais reações adversas. Cuidadosamente titular e monitorar esses pacientes para as reações adversas (por exemplo, náusea ou vômito excessivo) e considerar a redução da dose se as reações adversas ocorrerem (vide “Advertências e precauções”).

- Insuficiência hepática

Devido ao aumento da exposição na insuficiência hepática leve a moderada, como observado com a formulação oral, devem ser seguidas rigorosamente as recomendações de posologia na titulação, de acordo com a tolerabilidade individual. Pacientes com insuficiência hepática clinicamente significativa podem apresentar mais reações adversas dose-dependentes. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados. Cuidado especial deve ser tomado na titulação destes pacientes (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas – Farmacocinética”).

- Pacientes idosos

A idade não tem impacto na exposição da rivastigmina em pacientes portadores da doença de Alzheimer tratados com Exelon® Patch.

- Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide “Características farmacológicas – Farmacocinética”).

Pacientes pediátricos

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos): o uso de rivastigmina não é recomendado em crianças.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As incidências em geral das reações adversas em pacientes tratados com Exelon® Patch 10 foram mais baixas do que em pacientes que receberam tratamento com Exelon® cápsulas. Náusea e vômito foram os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam tratamento ativo, e ocorreram em taxas similares tanto no grupo de Exelon® Patch 20 quanto no grupo de cápsulas. Entretanto, as porcentagens destes dois eventos foram substancialmente mais baixas com o grupo de Exelon® Patch 10.

As reações adversas relatadas mais comumente são gastrointestinais incluindo náuseas e vômitos, especialmente durante a titulação.

As reações adversas nas Tabelas 4 e 5 estão classificadas segundo seus títulos de frequência, da mais para a menos frequente, utilizando o seguinte critério: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 4: Reações adversas relatadas em 2.687 pacientes portadores da doença de Alzheimer tratados em estudos clínicos de 24 semanas a 48 semanas, randomizado controlado, com Exelon® Patch de todas as doses (Exelon® Patch 5 ao Exelon® Patch 20).

| | |
|---|---|
| Distúrbios do metabolismo e nutricionais | |
| Comum: | anorexia e diminuição do apetite. |
| Incomum | desidratação. |
| Distúrbios psiquiátricos | |
| Comum: | ansiedade, depressão e insônia. |
| Incomum: | agitação, delírio, alucinações e agressividade . |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Comum: | tontura e dor de cabeça. |
| Incomum: | acidente cerebrovascular, síncope, sonolência* e hiperatividade psicomotora. |
| Distúrbios cardíacos | |
| Incomum: | arritmia cardíaca (por ex.: bradicardia e extrassístole supraventricular). |
| Distúrbios gastrointestinais | |
| Muito comum: | náusea. |
| Comum: | vômito, diarreia, dispepsia e dor abdominal. |
| Incomum: | úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal (por ex.: duodenite hemorrágica). |
| Muito rara: | hemorragia gastrointestinal, pancreatite leve e vômito grave associado à ruptura esofágica. |
| Distúrbios renais e urinários | |
| Comum: | incontinência urinária. |

| | |
|--|---|
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos | |
| Incomum: | hiperidrose. |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | |
| Comum: | reações no local de aplicação, eritema no local da administração**, prurido no local da administração**, edema no local de administração**, fadiga e astenia. |
| Incomum: | dermatite de contato** e mal-estar. |
| Rara: | queda. |
| Laboratoriais | |
| Comum: | perda de peso. |
| Infecções e infestações | |
| Comum: | infecção do trato urinário |

* Em um estudo controlado de 24 semanas em pacientes chineses, sonolência foi relatado como "comum".

** Em um estudo controlado de 24 semanas em pacientes japoneses, eritema no local de administração, prurido no local da administração, edema no local da administração e dermatite de contato foram reportados como "muito comum".

Tabela 5: Reações adversas relatadas em estudo clínico aberto de 24 semanas conduzido com Exelon® Patch em pacientes com demência associada com a doença de Parkinson.

| Reações Adversas | | Exelon® Patch |
|--|--|------------------------------|
| | | n (%) |
| Total de pacientes estudados | | 288 (100) |
| Distúrbios psiquiátricos | | |
| Comum: | Insônia | 18 (6,3) |
| Comum: | Depressão | 16 (5,6) |
| Comum: | Ansiedade | 15 (5,2) |
| Comum: | Agitação | 8 (2,8) |
| Distúrbios do sistema nervoso | | |
| Comum: | Tremor | 21 (7,3) |
| Comum: | Tontura | 16 (5,6) |
| Comum: | Sonolência | 12 (4,2) |
| Comum: | Hipocinesia | 11 (3,8) |
| Comum: | Bradicinesia | 10 (3,5) |
| Comum: | Rigidez em roda dentada | 8 (2,8) |
| Comum: | Discinesia | 7 (2,4) |
| Distúrbios gastrintestinais | | |
| Comum: | Dor abdominal | 6 (2,1) |
| Distúrbios vasculares | | |
| Comum: | Hipertensão | 9 (3,1) |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | | |
| Muito comum: | Quedas | 34 (11,8) |
| Muito comum: | Eritema no local da administração | 31 (10,8) |
| Comum: | Irritação no local da administração, prurido, erupção cutânea (rash) | 9 (3,1) ; 13 (4,5) ; 7 (2,4) |
| Comum: | Fadiga | 10 (3,5) |
| Comum: | Astenia | 6 (2,1) |
| Comum: | Distúrbio no modo de andar | 11 (3,8) |

Reações adversas adicionais observadas durante um estudo aberto prospectivo de 76 semanas, em pacientes com demência associada a doença de Parkinson tratados com Exelon® Patch transdérmico: desidratação, perda de peso, agressividade, alucinação visual (comum).

Em pacientes com demência associada a doença de Parkinson, as seguintes reações adversas foram observadas somente nos estudos clínicos conduzidos com Exelon® cápsulas: náusea, vômito (muito comum); diminuição de apetite, agitação, agravamento da doença de Parkinson, bradicardia, diarreia, dispepsia, hipersecreção salivar, aumento de sudorese (comum); distonia, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular (incomum).

Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram identificadas com base em relatos espontâneos pós-comercialização. Como estas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho não definido, nem sempre é possível estimar confiavelmente sua frequência.

Relatados raramente: hipertensão, hipersensibilidade no local da aplicação, prurido, erupção cutânea (rash), eritema, urticária, formação de bolhas e dermatite alérgica.

Relatados muito raramente: taquicardia, bloqueio atrioventricular, fibrilação atrial, pancreatite, convulsão. Observou-se agravamento de sintomas da doença de Parkinson em pacientes que utilizaram Exelon[®] Patch.

Frequência desconhecida: hepatite, agitação, síndrome do nódulo sinusal, exames anormais da função do fígado, dermatite alérgica (disseminada), sintomas extrapiramidais em pacientes com demência de Alzheimer, tremor.

Reações adversas adicionais ao medicamento que foram relatadas com o uso de Exelon[®] cápsulas/solução oral

Muito raras: vômito grave associado com ruptura esofágica.

Raras: angina pectoris, infarto do miocárdio e úlceras duodenais.

Comuns: confusão

Informação obtida em estudos clínicos em pacientes com demência de Alzheimer tratados com Exelon[®] Patch.

As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes com demência associada à doença de Alzheimer tratados com Exelon[®] Patch.

Tabela 6: Reações adversas ($\geq 2\%$ em todos os grupos de Exelon[®] Patch) do estudo clínico, duplo-cego, placebo controlado de 24 semanas conduzidos com Exelon[®] Patch em pacientes com demência por doença de Alzheimer leve a moderada.

| | Grupo Exelon[®] Patch 10 n (%) | Grupo Exelon[®] Patch 20 n (%) | Exelon[®] cápsulas 12 mg/dia n (%) | Placebo n (%) | Todos grupos de Exelon[®] Patch n (%) |
|---|---|---|---|--------------------------|--|
| Total de pacientes estudados | 291 | 303 | 294 | 302 | 594 |
| Total de pacientes com reações adversas | 147 (50,5) | 200 (66,0) | 186 (63,3) | 139 (46,0) | 347 (58,4) |
| Náusea | 21 (7,2) | 64 (21,1) | 68 (23,1) | 15 (5,0) | 85 (14,3) |
| Vômito | 18 (6,2) | 57 (18,8) | 50 (17,0) | 10 (3,3) | 75 (12,6) |
| Diarreia | 18 (6,2) | 31 (10,2) | 16 (5,4) | 10 (3,3) | 49 (8,2) |
| Perda de peso | 8 (2,7) | 23 (7,6) | 16 (5,4) | 4 (1,3) | 31 (5,2) |
| Tontura | 7 (2,4) | 21 (6,9) | 22 (7,5) | 7 (2,3) | 28 (4,7) |
| Diminuição do apetite | 2 (0,7) | 15 (5,0) | 12 (4,1) | 3 (1,0) | 17 (2,9) |
| Dor de cabeça | 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) |
| Depressão | 11 (3,8) | 12 (4,0) | 13 (4,4) | 4 (1,3) | 23 (3,9) |
| Insônia | 4 (1,4) | 12 (4,0) | 6 (2,0) | 6 (2,0) | 16 (2,7) |
| Dor 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) |
| Ansiedade | 9 (3,1) | 8 (2,6) | 5 (1,7) | 4 (1,3) | 17 (2,9) |
| Fadiga | 5 (1,7) | 7 (2,3) | 2 (0,7) | 4 (1,3) | 12 (2,0) |

Reações no local de aplicação (irritação da pele)

Em estudos clínicos controlados, duplo-cego, as reações no local de aplicação foram geralmente leves a moderadas em gravidade. A incidência de reações cutâneas no local de aplicação que levaram à interrupção foi observada em $\leq 2,3\%$ dos pacientes que utilizaram Exelon[®] Patch. Esse número foi de 4,9% e de 8,4% na população chinesa e na população japonesa, respectivamente.

Casos de irritação da pele foram identificados separadamente por um investigador neutro, utilizando uma escala de irritação da pele. Quando observada, foi de gravidade muito leve ou leve e foi classificada como grave em $\leq 2,2\%$ dos pacientes tratados com Exelon[®] Patch, em um estudo controlado, duplo-cego e em $\leq 3,7\%$ dos pacientes tratados com Exelon[®] Patch em um estudo controlado duplo-cego em pacientes japoneses.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a maioria dos casos de superdose acidental não tem sido associada a nenhum sinal ou sintoma clínico e quase todos os pacientes envolvidos continuaram o tratamento com rivastigmina. Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, tremor, dor de cabeça, sonolência, bradicardia, estado de confusão, hiperidrose, hipertensão, alucinações e mal-estar. A superdose com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea severa, vômito, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória e convulsões. A fraqueza muscular é uma possibilidade e pode resultar em morte se os músculos respiratórios estiverem envolvidos. Devido ao conhecido efeito vagotônico dos inibidores de colinesterase sobre o coração, bradicardia e/ou síncope podem também ocorrer.

Superdose com Exelon[®] Patch resultante de mau uso ou erro na medicação (aplicação de múltiplos adesivos ao mesmo tempo) foi relatado na pós-comercialização e raramente em estudos clínicos. Desfecho fatal foi raramente relatado com superdose de rivastigmina e a relação com a rivastigmina não ficou clara. Os sintomas de superdose e os resultados variam de paciente para paciente, nem tampouco a gravidade do resultado previsivelmente relacionada com a quantidade da superdose.

Tratamento: uma vez que a rivastigmina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 3,4 horas e duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas, é recomendado que, em casos de superdose assintomática, todos os Exelon[®] Patch sejam removidos imediatamente e nenhum adesivo deve ser utilizado pelas próximas 24 horas. Nos casos de superdose acompanhada por vômito e náusea grave, o uso de antieméticos deve ser considerado. Tratamento sintomático para outros eventos adversos deve ser realizado, se necessário.

Na superdose grave, a atropina pode ser utilizada. Recomenda-se uma dose inicial de 0,03 mg/kg i.v. de sulfato de atropina, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica. Não é recomendado o uso da escopolamina como antídoto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Dizeres legais
MS – 1.0068.0099

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Andernach, Alemanha

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

VPS2 = Exelon Patch_Bula_Profissional



CDS 27.05.14
2014-PSB/GLC-0687-s
VPS2

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---------|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 20/03/2014 | 0210270/14-6 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | - Características farmacológicas - Dizeres Legais | VPS1 | 9 MG ADES TRANSD CT SACHE X 7 (4,6 MG/24 H) 9 MG ADES TRANSD CT SACHE X 30 (4,6 MG/24 H) 18 MG ADES TRANSD CT SACHE X 15 (9,5 MG/ 24 H) 18 MG ADES TRANSD CT SACHE X 30 (9,5 MG/ 24 H) 27 MG ADES TRANSD CT SACHE X 15 (13,3 MG/ 24 H) 27 MG ADES TRANSD CT SACHE X 30 (13,3 MG/ 24 H) |
| 25/06/2014 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose | VPS2 | 9 MG ADES TRANSD CT SACHE X 7 (4,6 MG/24 H) 9 MG ADES TRANSD CT SACHE X 30 (4,6 MG/24 H) 18 MG ADES TRANSD CT SACHE X 15 (9,5 MG/ 24 H) 18 MG ADES TRANSD CT SACHE X 30 (9,5 MG/ 24 H) 27 MG ADES TRANSD CT SACHE X 15 (13,3 MG/ 24 H) 27 MG ADES TRANSD CT SACHE X 30 (13,3 MG/ 24 H) |