

EXELON® PATCH

rivastigmina

Forma farmacêutica e apresentações

Adesivos transdérmicos de 5 cm² - Embalagens com 3, 7, 15, 30 ou 60 adesivos.

Adesivos transdérmicos de 10, 15 ou 20 cm² - Embalagens com 15, 30 ou 60 adesivos.

USO ADULTO

Composição

EXELON PATCH 5: Cada adesivo transdérmico de 5 cm² contém 9 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 4,6 mg/24 h.

EXELON PATCH 10: Cada adesivo transdérmico de 10 cm² contém 18 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 9,5 mg/24 h.

EXELON PATCH 15: Cada adesivo transdérmico de 15 cm² contém 27 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 13,3 mg/24 h.

EXELON PATCH 20: Cada adesivo transdérmico de 20 cm² contém 36 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 17,4 mg/24 h.

Excipientes: dextro-alfa-tocoferol, polibutilmetacrilato, metilmetacrilato, copolímero acrílico, óleo de silicone.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: EXELON PATCH tem como substância ativa a rivastigmina que age aumentando a quantidade de acetilcolina no cérebro, substância que é necessária para um bom funcionamento cognitivo, como por exemplo, o aprendizado, a memória, a compreensão e a orientação, bem como a habilidade do paciente de lidar com situações do cotidiano. Agindo dessa maneira, EXELON PATCH ajuda a diminuir o declínio mental que ocorre em pacientes com a doença de Alzheimer ou com a doença de Parkinson.

Cuidados de armazenamento: Os adesivos transdérmicos de EXELON PATCH devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: O prazo de validade está indicado no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. Durante a gravidez, os benefícios de EXELON PATCH devem ser pesados contra os possíveis efeitos ao feto. Os adesivos transdérmicos de EXELON PATCH não devem ser usados durante a amamentação. Peça orientações ao seu médico, antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez ou amamentação.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Este medicamento não deve ser usado por crianças.

Importante: Somente um adesivo deve ser aplicado por vez. Você deve remover o EXELON PATCH do dia anterior **antes** de aplicar o próximo. Não corte o adesivo em pedaços.

Seu médico irá recomendar qual EXELON PATCH é mais indicado para o seu caso. O tratamento geralmente inicia-se com o EXELON PATCH 5. E a dose diária habitual é a de EXELON PATCH 10.

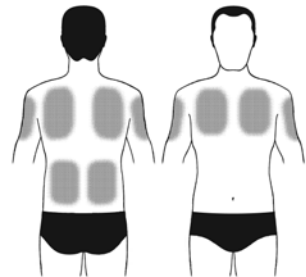
Apenas um adesivo transdérmico deve ser utilizado por aplicação e deve ser trocado por um novo após 24 horas.

Durante o tratamento, seu médico irá ajustar a dose de acordo com as suas necessidades individuais.

Se você está a vários dias sem usar o EXELON PATCH, não utilize o próximo adesivo antes de conversar com o seu médico.

Onde aplicar o EXELON PATCH?

- Aplique o adesivo na parte superior ou inferior das costas, na parte superior do braço ou no peito. Evite locais em que o adesivo possa ser removido devido ao atrito com roupas apertadas.



Antes de aplicar o EXELON PATCH, certifique-se de que sua pele esteja:

- Limpa, seca e sem pêlos.
- Sem nenhum pó, óleo, hidratante ou loção que possa interferir na aderência apropriada do adesivo à sua pele.
- Sem cortes, erupções e/ou irritações.

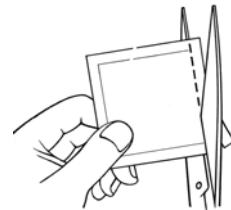
Ao trocar o adesivo, aplique o novo adesivo em uma parte diferente da pele (por exemplo, aplique um dia no lado direito do seu corpo e no dia seguinte, no lado esquerdo). Não utilize um novo adesivo na mesma área do corpo, por pelo menos uma semana.

Como aplicar o EXELON PATCH?

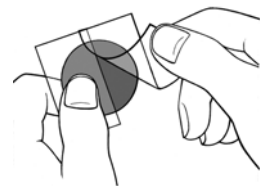
O adesivo consiste em um plástico, opaco e fino que deve ser colado na pele. Cada adesivo é lacrado em um sachê que o protege até o momento da aplicação. Só abra o sachê ou retire o adesivo desta proteção no momento em que for utilizá-lo.

- Cada adesivo é lacrado em um sachê protetor. Você deve abrir o sachê somente quando estiver pronto para aplicar o adesivo.

Rasgue ou corte o sachê na marcação e retire o adesivo.



- Um forro protetor cobre o lado adesivo do sistema. Remova um dos lados deste forro e não toque na parte colante do adesivo com os dedos.



- Coloque o lado aderente do adesivo sobre a parte superior ou inferior das costas, parte superior do braço ou peito, e depois, remova o segundo lado do forro de proteção.



- Aperte o adesivo firmemente no local com as mãos para garantir a perfeita aderência do sistema.



O EXELON PATCH deve ser utilizado continuamente até o momento de trocá-lo pelo próximo adesivo. Você pode utilizar o EXELON PATCH em diferentes partes a cada aplicação, a fim de encontrar o melhor local e o mais confortável para você, onde a vestimenta não remova o adesivo através do atrito.

Como remover o EXELON PATCH?

Puxe gentilmente uma borda do EXELON PATCH para removê-lo completamente da pele.

Como descartar o EXELON PATCH?

Após remover o adesivo de EXELON PATCH, dobre-o na metade com parte aderente para dentro e pressione. Retorne o adesivo usado ao sachê original e descarte de forma segura, fora do alcance das crianças. Lave suas mãos com sabão e água após remoção do adesivo.

O adesivo pode ser utilizado no banho, na piscina ou no sol?

- O banho, a piscina ou o sol não devem afetar o sistema transdérmico de EXELON PATCH. Ao nadar, você pode usar o adesivo sob seus trajes de banho. Certifique-se de que o adesivo não foi perdido durante estas atividades.
- O adesivo não deve ser exposto a qualquer fonte externa de aquecimento (luz solar excessiva, saunas, solário) por longos períodos.

O que fazer se o EXELON PATCH descolar?

Se o adesivo descolar, um novo deve ser aplicado para o resto deste dia, e depois, troque pelo novo no próximo dia no mesmo horário do esquema habitual.

Se você se esquecer de aplicar o EXELON PATCH

Ao descobrir que esqueceu de aplicar o EXELON PATCH, coloque um novo adesivo imediatamente. No próximo dia, você deve aplicar um novo adesivo no horário do seu esquema habitual. Nunca use dois adesivos de EXELON PATCH para sobrepor a aplicação esquecida.

Se você não vem utilizando o EXELON PATCH por vários dias, não faça a próxima aplicação sem antes consultar o seu médico.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico; somente o médico poderá avaliar a eficácia da terapia.

Reações adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Como todos os medicamentos, o EXELON PATCH pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todas as pessoas os apresentem. Não fique impressionado com essa lista de possíveis efeitos adversos. Você pode não apresentar nenhum deles. Esses efeitos tendem a ser mais frequentes quando o paciente inicia a medicação ou passa para uma dosagem maior, e desaparecem aos poucos, muito provavelmente porque seu corpo acostuma-se com o medicamento. Reações gastrointestinais tais como náusea e vômito são os efeitos colaterais mais comuns.

Os outros efeitos comuns são: perda do apetite, ansiedade, dificuldade de dormir, tontura, dor de cabeça, diarreia, desconforto estomacal após refeições, dor no estômago, reações na pele no local da aplicação (vermelhidão, coceira, irritação, inchaço), cansaço, fraqueza e perda de peso.

Algumas reações podem se tornar sérias – *comum (menos de 1 a cada 10 pacientes e mais que 1 a cada 100 pacientes):* depressão; *incomum (menos de 1 a cada 100 pacientes e mais que 1 a cada 1.000 pacientes):* confusão grave, alucinações, derrame (perda de coordenação, dificuldade de falar ou respirar e sinais de transtornos cerebrais), desmaio, problemas com ritmo cardíaco (batimento irregular, rápido ou lento), úlcera gástrica e hemorragia gastrointestinal (sangue nas fezes ou no vômito). Se você apresentar qualquer uma destas reações, remova o adesivo de EXELON PATCH e procure um médico imediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, antes do início ou durante o tratamento.

O EXELON PATCH não deve ser utilizado junto com outros medicamentos com efeitos similares (agentes colinômiméticos) ou com medicamentos anticolinérgicos.

Se você tiver que se submeter a uma cirurgia durante o tratamento com EXELON PATCH, informe o seu médico antes de receber qualquer anestesia, pois a rivastigmina pode exacerbar os efeitos de alguns relaxantes musculares durante a anestesia.

Contra-indicações e precauções: O uso de EXELON PATCH é contra-indicado em pacientes alérgicos à rivastigmina ou a qualquer outro componente da fórmula ou se o paciente já teve uma reação alérgica a algum medicamento similar a este.

Tenha cuidado especial com EXELON PATCH, caso você tenha ou já teve: batimentos cardíacos irregulares, úlcera gástrica, obstrução urinária, convulsões, asma ou doença respiratória grave, reações gastrointestinais como náusea ou vômito, tremor, baixo peso corporal ou disfunção hepática. Se um destes casos se aplicar a você, seu médico pode precisar monitorá-lo mais cuidadosamente durante o uso deste medicamento. Se você não vem utilizando o EXELON PATCH por vários dias, não faça a próxima aplicação sem antes consultar o seu médico.

Alimentos ou bebidas não afetam a ação do EXELON PATCH, porque a rivastigmina atinge o sistema sanguíneo através da pele.

O uso de EXELON PATCH em crianças não é recomendado.

Seu médico irá informá-lo se a sua doença permite que você dirija veículos e opere máquinas com segurança. EXELON PATCH pode causar tontura e sonolência, principalmente no início do tratamento e quando há aumento de dose. Portanto, você deve aguardar e certificar-se sobre os efeitos que o medicamento pode lhe causar, antes de se arriscar em tais atividades.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: 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 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 *deficits* 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-amilóide (PAP) e, dessa forma, das placas amilóides, que são uma das principais características patológicas da doença de Alzheimer.

A rivastigmina interage com suas enzimas-alvos 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 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 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.

Estudos clínicos na doença de Alzheimer

A eficácia do EXELON PATCH em pacientes portadores da doença de Alzheimer foi demonstrada em um estudo duplo-cego de 24 semanas e na sua fase aberta de extensão. Os pacientes envolvidos neste estudo 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 a seguir.

	EXELON PATCH 10	EXELON PATCH 20	EXELON Cápsula 12 mg/dia	Placebo
População ITT-LOCF	N = 251	N = 264	N = 256	N = 282
ADAS-Cog	(n = 248)	(n = 262)	(n = 253)	(n = 281)
Linha de base ± DP	27,0 ± 10,3	27,4 ± 9,7	27,9 ± 9,4	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	
ADCS-CGIC	(n = 248)	(n = 260)	(n = 253)	(n = 278)
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 a seguir. 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.

	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

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ vs placebo

Demência associada à doença de Parkinson

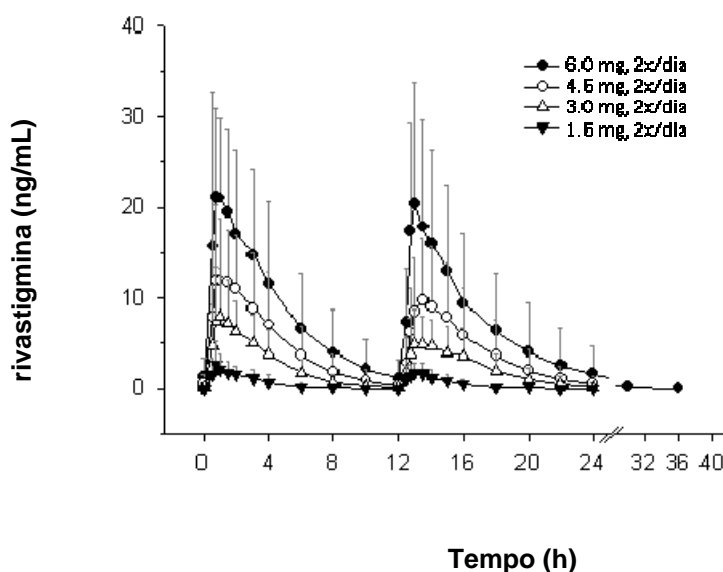
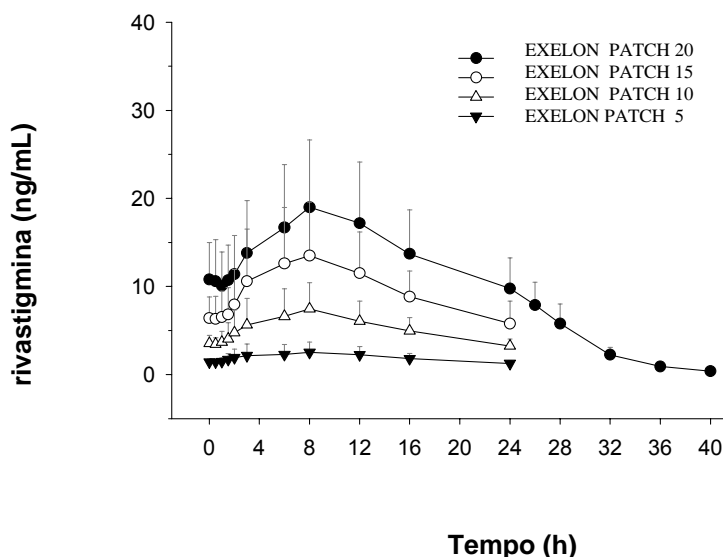
A eficácia e segurança da rivastigmina em pacientes portadores de demência associada à doença de Parkinson têm sido demonstradas com EXELON cápsulas, porém não foram conduzidos estudos com EXELON PATCH.

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.

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_{max}) 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 (veja a Figura 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_{max} 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 [$(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$], 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: Concentrações plasmáticas de rivastigmina seguidas de 24 horas de aplicação do adesivo transdérmico (gráfico de cima) ou cápsulas, via oral, duas vezes ao dia (gráfico de baixo).



Em um estudo de dose simples que compara diretamente os adesivos com a forma oral, a variabilidade inter-indivíduos nos parâmetros farmacocinéticos da rivastigmina (ajustada para a dose/kg de peso corpóreo) foi de 43% (C_{max}) e 49% (AUC_{0-24h}) após o adesivo *versus* 74% e 103%, respectivamente, após a cápsula oral. Similarmente, a variabilidade inter-indivíduos 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 inter-pacientes foi no máximo 45% (C_{max}) 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 da droga 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 a aumento na titulação em pacientes com peso corporal muito baixo (veja “Posologia”).

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

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 a $t_{1/2}$ mais longa 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 evidência de estudos *in vitro* e 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, o C_{max} 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.

Pacientes com disfunção renal: Nenhum estudo foi conduzido com EXELON PATCH em pacientes com disfunção renal. Após administração oral, C_{max} e AUC de rivastigmina foram mais do que duas vezes maiores em pacientes com disfunção renal moderada em comparação aos pacientes saudáveis; no entanto, não houve alterações no C_{max} e AUC de rivastigmina em pacientes com disfunção renal grave.

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 observado 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.

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 intra-útero ou pós-natal em ratos que receberam níveis de dose de até 1,1 mg/kg/dia. Estudos específicos com sistemas transdérmicos em animais prenhas não foram conduzidos.

Toxicidade dérmica: Os adesivos de rivastigmina não foram fototóxicos. Em alguns outros estudos de toxicidade dérmica, um leve efeito de irritação na pele dos animais de laboratório, incluindo controles, foi observada. Isso pode indicar um potencial do EXELON PATCH em induzir leve eritema nos pacientes.

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.

Contra-indicações

O uso de EXELON PATCH é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou a qualquer componente da fórmula (vide "Composição - Excipientes").

Advertências e precauções

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 vários dias, o tratamento deve ser reiniciado com o EXELON PATCH 5.

Transtornos gastrintestinais tais como náusea e vômito 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 tem sido descontinuado (veja “Reações adversas”).

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

Assim como outras substâncias colinérgicas, deve-se ter cuidado ao utilizar EXELON PATCH:

- Em pacientes com doença do nó sinusal ou defeitos na condução (bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular) (veja “Reações adversas”).
- Em pacientes com úlceras gástrica ou duodenal ativas ou pacientes predispostos a estas condições, pois a secreção ácido-gástrica pode ser aumentada.
- Em pacientes predispostos 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 exacerbar sintomas extrapiramidais. Em pacientes com demência associada à doença de Parkinson que estavam sendo tratados com EXELON cápsulas, foi observado 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.

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 destes eventos. Deve-se ter cuidado especial com estes pacientes, na titulação de doses acima da recomendada de EXELON PATCH 10.
- Disfunção hepática: pacientes com disfunção hepática clinicamente significativa apresentam mais reações adversas. Deve-se ter cuidado especial com estes pacientes, na titulação de doses acima da recomendada de EXELON PATCH 10 (veja “Farmacocinética”).

Gravidez e lactação

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.

Não se sabe se EXELON é excretado no leite materno humano e, portanto, pacientes que utilizam EXELON não devem amamentar.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

A doença de Alzheimer 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.

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 outras drogas metabolizadas por essas enzimas.

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a rivastigmina e digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina em estudos com voluntários sadios. 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, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, drogas inotrópicas, antianginosos, antiinflamatórios 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.

Tendo em vista seus efeitos farmacodinâmicos, a rivastigmina não deve ser administrada concomitantemente com outras drogas colinomiméticas e pode interferir na atividade de medicações anticolinérgicas.

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

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 gastrintestinais incluindo náuseas e vômitos, especialmente durante a titulação.

A Tabela 1 abaixo descreve as reações adversas relatadas em 594 pacientes portadores da doença de Alzheimer tratados em um estudo clínico específico duplo-cego de 24 semanas, placebo e ativo controlado, com EXELON PATCH de todas as doses (EXELON PATCH 5 ao EXELON PATCH 20).

Tabela 1

As reações adversas estão classificadas segundo seus títulos de frequência, da mais para a menos freqüente, utilizando o seguinte critério: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Transtornos do metabolismo e nutricionais

Comum: anorexia, diminuição do apetite

Transtornos psiquiátricos

Comum: ansiedade, depressão, insônia.

Incomum: agitação, delírio, alucinações.

Transtornos do sistema nervoso

Comum: tontura, dor de cabeça.

Incomum: acidente cérebro-vascular, síncope, sonolência.

Transtornos cardíacos

Incomum: arritmia cardíaca (por ex. bradicardia, extra-sístole supraventricular).

Transtornos gastrintestinais

Muito comum:	<i>náusea, vômito.</i>
Comum:	<i>diarréia, dispepsia e dor abdominal.</i>
Incomum:	<i>úlceras gástricas, hemorragia gastrintestinal (por ex. duodenite hemorrágica).</i>
Muito rara:	<i>hemorragia gastrintestinal, pancreatite leve, vômito grave associado à ruptura esofágica.</i>

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Incomum:	<i>hiperidrose.</i>
----------	---------------------

Transtornos gerais e condições no local da administração

Comum:	<i>eritema no local da administração, prurido no local da administração, edema no local de administração, fadiga, astenia.</i>
Incomum:	<i>dermatite de contato, mal-estar.</i>

Investigações

Comum:	<i>perda de peso.</i>
--------	-----------------------

As seguintes reações adversas têm sido observadas com EXELON cápsulas/solução oral: infecção urinária, hipertensão, pancreatite leve e vômito grave associado com ruptura esofágica (muito rara); convulsões, angina pectoris, infarto do miocárdio, úlceras duodenais e erupções de pele (rara); testes da função hepática anormais e queda acidental (incomum); tremor, confusão (comum).

A Tabela 2 abaixo mostra as reações adversas ($\geq 2\%$ em todos os grupos de EXELON PATCH) do estudo clínico específico de 24 semanas conduzidos com EXELON PATCH em pacientes com doença de Alzheimer.

Tabela 2

	Grupo EXELON PATCH 10	Grupo EXELON PATCH 20	Exelon cápsulas 12 mg/dia	Placebo	Todos grupos de EXELON PATCH
Reações adversas em pacientes com doença de Alzheimer ($\geq 2\%$ em todos os grupos de EXELON PATCH)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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)
Diarréia	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)

<i>Ansiedade</i>	9 (3,1)	8 (2,6)	5 (1,7)	4 (1,3)	17 (2,9)
<i>Fadiga</i>	5 (1,7)	7 (2,3)	2 (0,7)	4 (1,3)	12 (2,0)

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 adesivos, versus $\leq 1,0\%$ do grupo de adesivos placebo.

Posologia

Adesivos	Dose de rivastigmina base	Taxa de liberação <i>in vivo</i> 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
EXELON PATCH 20	36 mg	17,4 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 subseqüentes para EXELON PATCH 15 e, então, para EXELON PATCH 20, 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.
- O tratamento deve ser temporariamente interrompido, se reações adversas gastrointestinais e/ou piora dos sintomas extrapiramidais existentes (por ex. tremor) forem observados, até que estas reações sejam solucionadas. O tratamento com adesivo pode ser reiniciado com a mesma dose, se este não estiver sido interrompido por muitos 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 o 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.

Método de administração

Os adesivos transdérmicos de rivastigmina devem ser aplicados uma vez ao dia sobre a pele limpa, seca, sem pêlos, intacta, nas partes superior ou inferior das costas, no braço ou peito, em lugares que não sofrerão atritos com roupas apertadas. Os adesivos não devem ser colados em locais da pele que estejam vermelhos, irritados ou cortados. Embora adesivos consecutivos possam ser aplicados no mesmo local anatômico, é recomendado que se altere o local da aplicação diariamente para se evitar potencial irritação.

O adesivo deve ser pressionado firmemente até que as bordas fiquem bem coladas ao corpo. Pode ser usado em várias situações do dia-a-dia, inclusive no banho e nos dias de calor.

O adesivo deve ser trocado por um novo após 24 horas de aplicação. Apenas um adesivo deve ser utilizado por vez. Pacientes e cuidadores devem ser devidamente instruídos.

Disfunção renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (veja “Farmacocinética”).

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

População especial: veja “Advertências e precauções”.

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 incluíam náuseas, vômitos, diarreia, hipertensão e alucinações. Devido ao conhecido efeito vagotônico dos inibidores de colinesterase sobre o coração, bradicardia e/ou síncope podem também ocorrer.

A ingestão de 46 mg ocorreu em um caso; após tratamento conservador, o paciente se recuperou completamente em 24 horas.

Até o momento, não houve relatos de superdose com EXELON PATCH.

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 subseqüentes baseadas na resposta clínica. Não é recomendado o uso da escopolamina como antídoto.

Pacientes idosos

A idade não tem impacto na exposição da rivastigmina em pacientes portadores da doença de Alzheimer tratados com EXELON PATCH.

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

Reg MS - 1.0068.0099

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

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

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



BPI 11.06.08

2008-PSB/GLC-0140-s