Exelon® Patch

(rivastigmina)

UNITED MEDICAL LTDA.

Adesivos Transdérmicos 9 mg (4,6 mg / 24 h) , 18 mg (9,5 mg / 24 h) e 27 mg (13,3 mg / 24 h)

Bula Profissional de Saúde

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EXELON® PATCH
rivastigmina

APRESENTAÇÕES
Exelon Patch 5cm^2: Adesivos de 9 mg de rivastigmina, em embalagem com 7 ou 30 adesivos embalados individualmente em sachês de papel aluminizado
Exelon Patch 10cm^2: Adesivos de 18 mg de rivastigmina em embalagem com 7, 30 ou 60 adesivos embalados individualmente em sachês de papel aluminizado.
Exelon Patch 15cm^2: Adesivos de 27 mg de rivastigmina em embalagem com 7, 30 ou 60 adesivos embalados individualmente em sachês de papel aluminizado.

VIA TRANSDÉRMICA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada adesivo transdérmico de 5 cm^2 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 cm^2 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 cm^2 de Exelon® Patch 15 contém 27 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 13,3 mg/24 h.
Excipientes: dextroalfatocoferol, metacrilato de butila, metacrilato de metila, copolímero acrílico, óleo de silicone.

II - 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	(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 0,003*[1]	1,0 ± 6,8
Valor p vs placebo	0,005*[1]	< 0,001*[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 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	Média	DLSM	95% CI	Valor-p
ADAS-Cog		Linha de base	(n = 264)	(n = 268)			
LOCF			34,4	34,9			
	Duplo-cego semana 24	Valor	35,4	37,1			
		Variação	1,0	2,2	-1,3	(-2,5, -0,2)	0,027*
	Duplo-cego semana 48	Valor	38,5	39,7			
		Variação	4,1	4,9	-0.8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL		Linha de base	(n = 265)	(n = 271)			
LOCF			27,5	25,8			
	Semana 24	Valor	26,0	22,9			
		Variação	-1,5	-2,8	1,7	(0,5, 2,9)	0,005*
	Semana 48	Valor	23,1	19,6			
		Variação	-4,4	-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® Patch15 cm^2 em comparação com Exelon® Patch10 cm^2.

Pontuações ADCS-IADL: A diferença positiva na DLSM indica uma maior melhoria com Exelon® Patch 15 cm^2 em comparação com Exelon® Patch 10 cm^2.

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

1. [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 Jun06.
2. [Tekin S, Nagel J, Quarg P] Clinical Overview in Alzheimer's Disease and Dementia associated with *Parkinson*'s Disease patch. 08 Aug 06.
3. 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.
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.
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.

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.
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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação/farmacodinâmica
Classe farmacoterapêutica: inibidor seletivo da colinesterase cerebral.
Código ATC: N06DA03.

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 ($C_{máx}$ 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 [($C_{máx}$ – $C_{mín}$)/Cavg], 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**

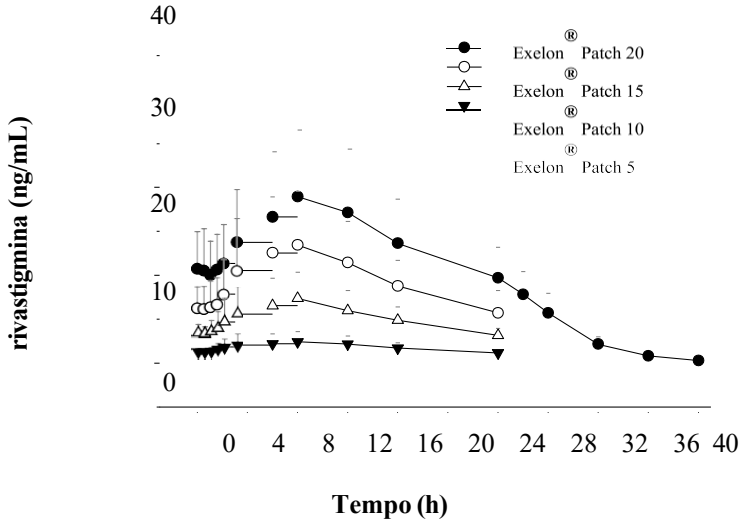
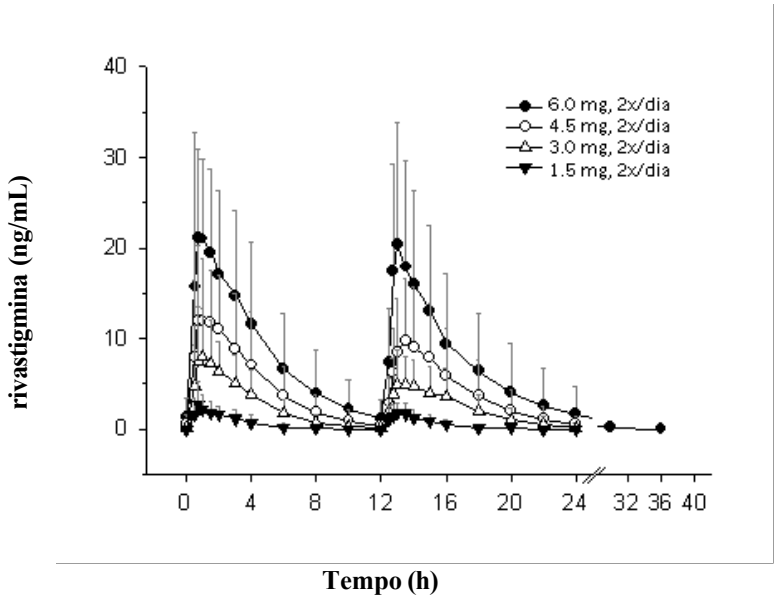


Figura 2: **Concentrações plasmáticas de rivastigmina cápsulas, via oral, duas vezes ao dia**



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% ($C_{máx}$) 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% ($C_{máx}$) e 43% (AUC_{0-24h}) após o adesivo, enquanto 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 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, no qual 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 $C_{máx}$ 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 pulmonarobstrutiva.

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.

Prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes
O prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma pode ocorrer em pacientes tratados com certos produtos inibidores da colinesterase, incluindo rivastigmina. A rivastigmina pode causar bradicardia que constitui um fator de risco na ocorrência de torsade de pointes, predominantemente em pacientes com fatores de risco. Aconselha-se cautela em pacientes com maior risco de desenvolver torsade de pointes; por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca descompensada, infarto do miocárdio recente, bradiarritmias, hipocalemia ou hipomagnesemia, história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT ou uso concomitante de medicamentos conhecidos por induzir o prolongamento do intervalo QT e/ou torsade de pointes, (incluindo, entre outros, quinidina, amiodarona, pimozida, halofantrina, cisaprida, citalopram, mizolastina, moxifloxacino e eritromicina). Pode também ser necessária monitorização clínica.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque dearritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).
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.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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 antecipadas decorrentes do uso concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo **QT - Vide item 5. Advertências e precauções.**

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 cardiosseletivos 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 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, 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 armazenados em temperatura ambiente (de 15 ºC a 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 5 cm^2, de filme bege, com matriz adesiva e protetor do adesivo retangular transpassado.
Exelon® Patch 10: Sistema transdérmico circular de 10 cm^2, de filme bege, com matriz adesiva e protetor do adesivo retangular transpassado.
Exelon® Patch 15: Sistema transdérmico circular de 15 cm^2, 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 potencial irritação cutânea, embora adesivos consecutivos possam ser aplicados no mesmo local anatômico (por exemplo, em outro ponto na parte superior das costas). Não utilize um novo adesivo exatamente no mesmo local da pele no prazo de 14 dias, a fim de minimizar o potencial de irritação cutânea;
- 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;
- Após a remoção do adesivo de Exelon® Patch, este deve ser dobrado na metade com a parte aderente para dentro e deve ser pressionado. O adesivo usado deve ser retornado ao sachê original e descartado de forma segura, fora do alcance das crianças. Devem ser lavadas as mãos com água e sabão após a remoção do adesivo. Em caso de contato com os olhos ou se os olhos se tornarem vermelhos depois de manusear o adesivo, estes devem ser lavados imediata e abundantemente com água abundante e deve ser procurado 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 gastrintestinais 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 mais bem 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 gastrintestinais 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 (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); raras (≥ 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 gastrintestinais	
Muito comum:	náusea.
Comum:	vômito, diarreia, dispepsia e dor abdominal.
Incomum:	úlcera gástrica, hemorragia gastrintestinal (por ex.: duodenite hemorrágica).
Muito rara:	hemorragia gastrintestinal, 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	9 (3,1)
	Prurido	13 (4,5)
	erupção cutânea (rash)	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, pesadelos, síndrome de Pisa (pleurototonus).

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 (≥ 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	Placebo n (%)	Todos os 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 ≤ 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 ≤ 2,2% dos pacientes tratados com Exelon® Patch, em um estudo controlado, duplo-cego e em ≤ 3,7% dos pacientes tratados com Exelon® Patch em um estudo controlado duplo-cego em pacientes japoneses.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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, e a gravidade do resultado não é 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.

United Medical
Uma companhia Knight Therapeutics

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2576.0034

Importado e Registrado por:
United Medical Ltda.
São Paulo - SP
CNPJ: 68.949.239/0001-46

Produzido por:
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Andernach - Alemanha.

SAC 0800-770-5180
sac.brasil@knighttx.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/12/2025.

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

EXE_RIV_9mg, 18mg e 27mg_PI_BR_Dec2025.01

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 expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/12/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP I – Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento ? III – Dizeres legais VPS I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento III – Dizeres legais	VP/VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2
12/052024	0639866/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 5. Advertências e precauções VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2
12/11/2024	1557353/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 8. Reações adversas	VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2

06/11/2024	153065/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 8. Reações adversas	VP/VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2
07/03/2024	0282456/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2
31/10/2023	1196174/23-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP DIZERES LEGAIS em conformidade com a nova regulamentação VPS DIZERES LEGAIS em conformidade com a nova regulamentação	VP/VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2
06/03/2023	0221965/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? DIZERES LEGAIS VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2
15/06/2022	4303034/22-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2021	8429053/21-2	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	14/03/2022	Inclusão inicial	VP/VPS	Adesivos Transdérmicos 5 cm2, 10 cm2 e 15 cm2