

## **EXELON<sup>®</sup>**

rivastigmina

### **Formas farmacêuticas e apresentações**

Cápsulas de 1,5, 3,0, 4,5 e 6,0 mg - Embalagens com 28 cápsulas.

Solução oral 2 mg/mL - Frascos de 50 ou 120 mL + 1 seringa dosadora.

### **USO ADULTO**

#### **Composição**

Exelon<sup>®</sup> 1,5 mg: cada cápsula contém 2,4 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 1,5 mg de rivastigmina.

Exelon<sup>®</sup> 3,0 mg: cada cápsula contém 4,8 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 3,0 mg de rivastigmina.

Exelon<sup>®</sup> 4,5 mg: cada cápsula contém 7,2 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 4,5 mg de rivastigmina.

Exelon<sup>®</sup> 6,0 mg: cada cápsula contém 9,6 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 6,0 mg de rivastigmina.

*Excipientes:* gel de sílica coloidal anidra, hipromelose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, dióxido de titânio e gelatina.

Exelon<sup>®</sup> 2 mg/mL: cada 1 mL da solução oral contém 3,2 mg de hidrogenotartarato de rivastigmina, equivalente a 2,0 mg de rivastigmina.

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

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** Exelon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ajuda a diminuir o declínio mental que ocorre em pacientes com a doença de *Alzheimer* ou com a doença de *Parkinson*.

**Cuidados de armazenamento:** as cápsulas e a solução oral devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). A solução oral deve ser mantida na posição vertical e não deve ser refrigerada ou congelada.

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

**Gravidez e lactação:** informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, ou se planeja engravidar. Informe ao seu médico se está amamentando. Durante a gravidez, os benefícios de Exelon<sup>®</sup> devem ser pesados contra os possíveis efeitos ao feto. Peça orientações ao seu médico, antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez ou amamentação. Você não deve amamentar durante o tratamento com Exelon<sup>®</sup>.

**Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Seu médico irá indicar a dose de Exelon<sup>®</sup> que você deverá tomar, começando com uma dose baixa e aumentando gradualmente, dependendo da sua resposta ao tratamento. A dose máxima permitida é de 6 mg duas vezes ao dia. Não exceda a dose recomendada. Caso você esteja há vários dias sem tomar Exelon<sup>®</sup>, não tome a próxima dose sem antes conversar com o seu médico.

Exelon<sup>®</sup> deve ser administrado duas vezes ao dia, uma vez no café da manhã e outra no jantar. Tomar Exelon<sup>®</sup> no mesmo horário todos os dias o ajudará a lembrar quando tomar o medicamento. As cápsulas de Exelon<sup>®</sup> devem ser ingeridas inteiras com um pouco de líquido, sem serem abertas ou esmagadas. Exelon<sup>®</sup> solução oral: remover a seringa dosadora da embalagem protetora. Retirar do recipiente a quantidade prescrita de Exelon<sup>®</sup> solução oral utilizando a seringa. Cada dose da solução pode ser ingerida diretamente da seringa ou misture primeiro em um pequeno copo com água ou suco de fruta fresca ou um refrigerante. Mexa e beba toda a mistura. Após cada uso, a seringa dosadora deve ser lavada com água e seca.

Para ter os benefícios do medicamento, você deve tomá-lo todos os dias. Informe seu cuidador que você está tomando Exelon<sup>®</sup>. Informe também se você não estiver tomando Exelon<sup>®</sup> por vários dias. A prescrição deste medicamento precisa de aconselhamento especializado antes do seu início e uma avaliação periódica dos benefícios terapêuticos. Seu médico também irá monitorar seu peso enquanto estiver utilizando este medicamento. Se você tem dúvidas sobre quanto tempo deverá tomar Exelon<sup>®</sup>, fale com seu médico.

Informe seu médico se você tomar acidentalmente mais Exelon<sup>®</sup> do que foi indicado. Você poderá precisar de cuidados médicos. Algumas pessoas que tomaram acidentalmente muito Exelon<sup>®</sup> tiveram náusea, vômito, diarreia, pressão alta e alucinações. Batimento cardíaco lento e desmaios também podem ocorrer. A duração do tratamento dependerá da resposta ao medicamento. Portanto, a posologia deverá ser orientada exclusivamente pelo seu médico.

Se você se esquecer de tomar uma dose de Exelon<sup>®</sup>, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome o dobro da dose de Exelon<sup>®</sup> para sobrepôr a dose esquecida.

Não utilizar Exelon<sup>®</sup> se ele estiver danificado ou mostrar sinais de adulteração

**Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento ou alterar a dose sem o conhecimento do seu médico; somente o médico poderá avaliar a eficácia da terapia.

**Reações adversas:** como todos os medicamentos, o Exelon<sup>®</sup> pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todos os apresentem. Não se assuste 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.

As reações adversas podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas como segue:

Muito comum:	afeta mais de 1 em 10 pacientes
Comum:	afeta entre 1 e 10 a cada 100 pacientes
Incomum:	afeta entre 1 e 10 a cada 1.000 pacientes
Rara:	afeta entre 1 e 10 a cada 10.000 pacientes
Muito rara:	afeta menos de 1 a cada 10.000 pacientes
Desconhecida:	frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

### Reações adversas muito comuns e comuns

Muito comuns:

Reações gastrintestinais tais como náusea, vômito, diarreia, tontura e perda de apetite.

Comuns:

Agitação, confusão, ansiedade, dor de cabeça, sonolência, dores de estômago, desconforto no estômago após as refeições, fraqueza, sensação de mal-estar, fadiga, transpiração, perda de peso e tremor. Informe o seu médico caso estes efeitos desagradáveis persistam.

### **Algumas reações adversas podem ser sérias**

Incomuns:

Depressão e desmaio.

Raras:

Dor no peito, convulsões, ataques cardíacos (forte dor no peito) e úlceras gástrica ou duodenal.

Muito raras:

Hemorragia gastrointestinal (sangue na evacuação ou no vômito), vômito grave que pode levar à ruptura do esôfago, inflamação do pâncreas (dor intensa na parte superior do estômago, frequentemente com náusea e vômito), problemas com o ritmo cardíaco (batimento acelerado ou retardado) e alucinações.

Desconhecidas:

Desidratação (perda de muito líquido) e distúrbios hepáticos (pele amarela, amarelamento do branco dos olhos, escurecimento anormal da urina ou náuseas inexplicadas, vômitos, cansaço e perda de apetite).

Se você apresentar qualquer uma destas reações, pare de tomar Exelon® e procure um médico imediatamente.

### **Outras reações adversas**

Incomuns: dificuldade para dormir, alterações nos resultados dos testes de função hepática e quedas acidentais.

Raras: erupções da pele e prurido.

Muito raras: pressão alta, infecção do trato urinário, agravamento dos sintomas da doença de *Parkinson* ou desenvolvimento de sintomas similares (tais como rigidez muscular e dificuldade em administrar movimentos).

Desconhecidas: agressividade e agitação.

Se você apresentar qualquer uma destas reações de forma grave, informe seu médico.

Algumas reações adversas são menos frequentes em pacientes com demência associada à doença de *Parkinson*: perda de apetite, tontura e diarreia (comum)

Algumas reações adversas são mais frequentes em pacientes com demência associada à doença de *Parkinson*: tremores, quedas acidentais (muito comum), desidratação (perda de muito líquido), dificuldade em dormir, agitação, agravamento dos sintomas da doença de *Parkinson* ou desenvolvimento de sintomas similares (movimentos lentos anormais, movimentos incontroláveis da boca, língua e membros, rigidez muscular, diminuição anormal dos movimentos musculares), pressão arterial alta (comum), postura anormal com controle pobre de movimentos e problemas com ritmo cardíaco (rápidos e lentos) (incomum).

Algumas reações adversas adicionais em pacientes com demência associada à Doença de *Parkinson* são: salivação excessiva, modo de caminhar anormal, tontura e dor de cabeça leve devido a pressão arterial baixa (comum).

### **Outras reações adversas relatadas com Exelon® Patch**

Comum : incontinência urinária (incapacidade de reter adequadamente a urina).

Incomuns: acidente vascular cerebral (perda de coordenação, dificuldade em falar e sinais de distúrbios cerebrais), confusão grave e hiperatividade (agitação incomum, inquietação).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

## **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

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

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

Exelon<sup>®</sup> não deve ser administrado junto com outros medicamentos com efeito similar à rivastigmina (agentes colinomiméticos). Exelon<sup>®</sup> pode interagir com medicamentos anticolinérgicos (tais como medicamentos utilizados para aliviar cólicas ou espasmos do estômago ou para evitar o enjoo em viagem).

**Contraindicações e precauções:** o uso de Exelon<sup>®</sup> é contraindicado 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. É contraindicado também em pacientes com problemas graves no fígado.

Caso você tenha ou já teve reações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia (você poderá ficar desidratado, ou seja, perder muito líquido se os vômitos ou diarreia forem prolongados), batimentos cardíacos irregulares, úlcera gástrica, obstrução urinária, convulsões, asma ou doença respiratória grave, tremor, baixo peso corporal (menos de 50 kg), disfunção renal ou hepática seu médico pode precisar monitorá-lo mais proximamente durante o uso de rivastigmina. Se você passou por um período de vários dias sem tomar rivastigmina, não tome a próxima dose sem antes conversar com o seu médico. O uso de Exelon<sup>®</sup> em crianças e adolescentes não foi estudado e portanto, não é recomendado.

Seu médico irá informá-lo se a sua doença o permite dirigir veículos e operar máquinas com segurança. Exelon<sup>®</sup> 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. Se sentir tonturas ou sonolência, não conduza, utilize máquinas ou realize outras tarefas que requeiram sua atenção.

Um dos ingredientes da solução oral de Exelon<sup>®</sup> é o benzoato de sódio. O ácido benzoico é um irritante moderado da pele, olhos e membranas mucosas.

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

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

#### **Mecanismo de Ação / Farmacodinâmica**

*Classe farmacoterapêutica:* inibidor seletivo da colinesterase cerebral.

As alterações patológicas na doença de *Alzheimer* envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias estão envolvidas na atenção, no aprendizado 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 amiloide precursora de beta-amiloide (APP) e, dessa forma, das placas amiloides, que são uma das principais características patológicas da doença de *Alzheimer*.

A rivastigmina interage com suas enzimas-alvos pela formação de uma ligação covalente 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

### Estudos clínicos na doença de *Alzheimer*

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

As seguintes variáveis prognósticas foram utilizadas nesses estudos:

*Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog)*: teste que mede áreas cognitivas relevantes em pacientes com doença de *Alzheimer*, tais como atenção, aprendizado, memória e linguagem;

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

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

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

Análises realizadas para detectar os subtestes e sintomas na ADAS-Cog e CIBIC-Plus, respectivamente, que melhoraram em pacientes tratados com Exelon<sup>®</sup>, indicam que os subtestes da ADAS-Cog (praxia ideatória, orientação, compreensão de instruções, teste de memorização de palavras, habilidade linguística e reconhecimento de palavras) melhoraram significativamente e todos os itens da avaliação CIBIC-Plus, com exceção da ansiedade, apresentaram melhora significativa na 26<sup>a</sup> semana com doses de Exelon<sup>®</sup> de 6 - 12 mg. Os itens que apresentaram melhora de no mínimo 15%, mais evidentes nos pacientes que completaram o tratamento com Exelon<sup>®</sup> em comparação aos pacientes com placebo, foram: memorização de palavras, desempenho, agitação, lacrimação ou choro, delírios, alucinações, atividades despropositadas e inapropriadas e ameaças físicas e/ou violência.

#### Estudos clínicos na demência associada à doença de *Parkinson*

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

Tabela 1 - Demência associada à doença de *Parkinson*

Demência associada à doença de <i>Parkinson</i>	ADAS-cog Exelon <sup>®</sup>	Placebo	ADCS-CGIC Exelon <sup>®</sup>	Placebo
<b>População ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Média da linha de base ± DP	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Alteração na média por 24 semanas ± DP	- 2,1 ± 8,2	0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor p	<0,001 <sup>1</sup>		0,007 <sup>2</sup>	
<b>População ITT + LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Média da linha de base ± DP	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Alteração na média por 24 semanas ± DP	- 2,5 ± 8,4	0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Valor p	<0,001 <sup>1</sup>		<0,001 <sup>2</sup>	

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

<sup>2</sup>Os dados da média mostram por conveniência, análises categóricas feitas utilizando o teste *van Elteren*.

ITT: intenção de tratamento; RDO: *drop outs* recuperados; LOCF: *Last Observation Carried Forward*.

#### Farmacocinética

**Absorção:** a rivastigmina é absorvida rápida e completamente. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 1 hora. Como consequência da interação da droga com a enzima-alvo, o aumento da

disponibilidade é cerca de 1,5 vezes maior do que a esperada pelo aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de 3 mg é de cerca de 36%. A administração de cápsulas de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ( $t_{máx}$ ) em 90 min, e diminui a  $C_{máx}$  e aumenta a AUC em aproximadamente 30%. Já a administração da solução oral de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ( $t_{máx}$ ) em 74 min, diminui a  $C_{máx}$  em 43% e aumenta a AUC em aproximadamente 9%.

**Distribuição:** a rivastigmina apresenta uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 40%). Ela atravessa rapidamente 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 (meia-vida plasmática de aproximadamente 1 hora), principalmente via hidrólise mediada pela colinesterase ao metabólito descarbamilado. *In vitro*, esse metabólito apresenta uma inibição mínima da acetilcolinesterase (<10%). Com base na evidência de estudos *in vitro* e com animais, as isoenzimas principais do citocromo P450 estão minimamente envolvidas no metabolismo da rivastigmina. Consistente com essas observações está o fato de que não foram observadas quaisquer interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 em seres humanos (vide "Interações medicamentosas").

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

## População especial

### Pacientes idosos

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

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

**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 qualquer evidência de carcinogenicidade em estudos conduzidos em níveis de dose de até 1,1 mg/kg/dia em ratos e 1,6 mg/kg/dia em camundongos.

*Toxicidade reprodutiva:* estudos orais 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 em fertilidade, função reprodutiva ou crescimento no útero ou pós-natal em ratos que receberam níveis de dose de até 1,1 mg/kg/dia.

### 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*.

### Contraindicações

O uso de *Exelon*<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados do carbamato ou a qualquer componente da fórmula (vide “Composição”).

*Exelon*<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave por não ter sido estudado nesta população.

### Advertências e precauções

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

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

Pacientes 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*<sup>®</sup>.

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.

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

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

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

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

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

### População Especial

*Pacientes com insuficiência renal ou hepática clinicamente significativa podem ter mais eventos adversos. A dosagem de ajuste recomendada deve ser de acordo com a tolerabilidade individual e deve ser monitorado de perto (vide “Posologia”).*

### Gravidez e lactação

#### Gravidez

*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.*

#### Lactação

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

### Condução de veículos e utilização de máquinas

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

### Interações medicamentosas

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

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre rivastigmina por via oral 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, betabloqueadores, 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.

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

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

### Reações adversas

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

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

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

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

Incomum:	queda.
<b>Investigações</b>	
Comum:	perda de peso.

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

Reações Adversas	Estudo B 2315		Estudo B 2311	
	Exelon® cápsulas n (%)	Exelon® cápsulas n (%)	Placebo n (%)	
Total de pacientes estudados	294 (100)	362 (100)	179 (100)	
<b>Distúrbios de metabolismo e nutrição</b>				
Comum:	Diminuição do apetite	14 (4,8)	28 (7,7)	8 (4,5)
Comum:	Desidratação	2 (0,7)	8 (2,2)	2 (1,1)
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>				
Comum:	Ansiedade	13 (4,4)	11 (3,0)	1 (0,6)
Comum:	Insônia	7 (2,4)	10 (2,8)	4 (2,2)
Comum:	Agitação	1 (0,3)	10 (2,8)	3 (1,7)
<b>Distúrbios no Sistema Nervoso</b>				
Muito comum:	Tremor	67 (22,8)	37 (10,2)	7 (3,9)
Comum:	Tontura	24 (8,2)	20 (5,5)	2 (1,1)
Comum:	Sonolência	18 (6,1)	13 (3,6)	5 (2,8)
Comum:	Cefaleia	12 (4,1)	15 (4,1)	5 (2,8)
Comum:	Agravamento da doença de Parkinson	*	12 (3,3)	2 (1,1)
Comum:	Bradíinesia	9 (3,1)	9 (2,5)	3 (1,7)
Comum:	Discinesia	10 (3,4)	5 (1,4)	1 (0,6)
Comum:	Rigidez da roda dentada	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)
Comum:	Hipocinesia	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Incomum:	Distonia	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,6)
<b>Distúrbios cardíacos</b>				
Comum:	Bradícardia	2 (0,7)	5 (1,4)	1 (0,6)
Incomum:	Fibrilação atrial	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
Incomum:	Bloqueio atrioventricular	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Muito comum:	Náusea	113 (38,4)	105 (29,0)	20 (11,2)
Muito comum:	Vômito	38 (12,9)	60 (16,6)	3 (1,7)
Comum:	Diarreia	24 (8,2)	26 (7,2)	8 (4,5)
Comum:	Dor abdominal e dispepsia	12 (4,1)	15 (4,1)	1 (0,6)
Comum:	Hipersecreção salivar	6 (2,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>				
Comum:	Aumento da sudorese	6 (2,0)	8 (2,2)	1 (0,6)
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>				
Muito comum:	Queda	29 (9,9)	21 (5,8)	11 (6,1)
Comum:	Fadiga	16 (5,4)	14 (3,9)	5 (2,8)

Comum:	Astenia	11 (3,7)	6 (1,7)	2 (1,1)
	Anormalidade no modo de andar	0 (0,0)	6 (1,7)	0 (0,0)

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

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

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

#### Reações adversas adicionais obtidas de relatos espontâneos pós-comercialização

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

#### *Distúrbios de metabolismo e nutrição*

*Desidratação*

*Distúrbios psiquiátricos*

*Agressividade e agitação*

*Cardiopatias*

*Doença do nóculo sinusal*

*Distúrbios hepatobiliares*

*Hepatite*

#### Reações adversas adicionais relatadas com Exelon® Patch

Comum : incontinência urinária

Incomum: acidente vascular cerebral, delírio e hiperatividade psicomotora..

Raramente relatadas: eritema, urticária, bolhas e dermatite alérgica.

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

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

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

	<i>Exelon® n (%)</i>	<i>Placebo n (%)</i>
Total de pacientes estudados	362 (100)	179 (100)
Total de pacientes com reações adversas pré-definidas	99 (27,3)	28 (15,6)

Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Queda	21 (5,8)	11 (6,1)
Doença de Parkinson (agravamento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreção salivar	5 (1,4)	0
Discinesia	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Distúrbio do movimento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Anormalidade no modo de andar	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Distúrbio do equilíbrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Rigidez músculo-esquelética	3 (0,8)	0
Rigidez ou torpor	1 (0,3)	0
Disfunção motora	1 (0,3)	0

### Posologia

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

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

**Ajuste de dose:** a dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se essa dose for bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, a mesma pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes ao dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e então para 6 mg, duas vezes ao dia também devem estar baseados em boa tolerabilidade à dose corrente e podem ser considerados após um mínimo de 2 semanas de tratamento naquele nível de dose. Se forem observados efeitos adversos (por ex.: náusea, vômito, dor abdominal ou perda do apetite) ou diminuição de peso durante o tratamento, estes deverão ser resolvidos com a omissão de uma ou mais doses. Se os efeitos adversos persistirem, a dose diária deve ser reduzida à dose anterior que apresentou boa tolerabilidade.

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

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

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

### População Especial

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

### **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 Exelon®. Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram 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.

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

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

### **População especial**

#### **Pacientes idosos**

Em um estudo para avaliar o efeito da idade sobre a farmacocinética de 1 e 2,5 mg de rivastigmina oral, as concentrações de rivastigmina tenderam a ser maiores em idosos (n=24, idade 61-71 anos) em comparação com indivíduos mais novos (n=24, com idades entre 19-40 anos) após a dose de 1 mg. Essa diferença foi mais pronunciada com a dose mais elevada (2,5 mg) em que as concentrações plasmáticas de rivastigmina foram 30% maiores nos idosos do que em indivíduos jovens. Os níveis plasmáticos do metabólito descarbamilado fenólico não foram significativamente afetados pela idade.

Estudos em pacientes com doença de *Alzheimer* com idade entre 50 e 92 anos, no entanto, não demonstraram alterações na biodisponibilidade de rivastigmina em função da idade.

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

MS - 1.0068.0099

Farm. Resp.: Bárbara Santos de Sousa - CRF-SP 24.844

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

**Importado por:** Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo – SP  
CNPJ nº 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

#### **Cápsulas:**

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

#### **Solução oral:**

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

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



*CDS 15.12.11*

2011-PSB/GLC-0485-s