

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exelon 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 5 cm² contiene 9 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "Exelon", "4.6 mg/24 h" e "AMCX".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che somministri e controlli regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	Quantità di rivastigmina	Cessione di rivastigmina <i>in vivo</i> in 24 ore
Exelon 4,6 mg/24 ore	9 mg	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 ore	18 mg	9,5 mg

Dose iniziale

Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico curante, la dose risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Dose di mantenimento

9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera di mantenimento, che può essere continuata fino a quando al paziente ne deriva un beneficio terapeutico. Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per parecchi giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici:

Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere paragrafo 5.2), i pazienti trattati con Exelon capsule o soluzione orale possono passare a Exelon cerotti

transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 3 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose effettiva raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Modo di somministrazione

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della schiena (parte superiore o inferiore), della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfregi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Premere con decisione il cerotto transdermico fino a quando i margini aderiscono bene. Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.

Il cerotto transdermico deve essere sostituito con uno nuovo ogni 24 ore. Si deve applicare un solo cerotto transdermico alla volta (vedere paragrafo 4.9). Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi. I pazienti ed i "caregivers" devono essere istruiti in proposito.

Insufficienza renale: non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età): l'uso di rivastigmina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle

colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con Exelon cerotti transdermici il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Si deve prestare attenzione alla prescrizione di Exelon cerotti transdermici:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8)
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8)
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi convulsive in quanto i colinomimetici possono causare o aggravare queste patologie
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

La rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato Exelon cerotti transdermici (vedere paragrafo 5.3).

Popolazioni particolari:

- I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Insufficienza epatica: I pazienti con insufficienza epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con Exelon cerotti transdermici.

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina somministrata per via orale e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione per via orale di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina per via orale non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, antiemetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. Non sono stati osservati effetti

sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri/postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza complessiva degli eventi avversi (EA) in pazienti trattati con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici è stata inferiore a quella dei pazienti che avevano ricevuto da 3 a 12 mg/die di Exelon capsule (il 50,5% di pazienti trattati con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici ha riportato EA, vs il 63,3% di quelli trattati con Exelon capsule ed il 46,0% di quelli trattati con placebo). Le reazioni avverse gastrointestinali, compresi nausea e vomito, sono state le reazioni avverse più comuni nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento attivo e si sono verificate in percentuali sostanzialmente inferiori nel gruppo Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici rispetto al gruppo Exelon capsule (7,2% vs 23,1% per la nausea e 6,2% vs 17,0% per il vomito; rispettivamente il 5,0% e 3,3% di pazienti trattati con placebo hanno riportato nausea e vomito).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse (eventi ragionevolmente correlati al medicinale) riportate in 291 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con Exelon cerotti transdermici alla dose ottimale di 9,5 mg/24 ore (4,6 mg/24 ore titolata a 9,5 mg/24 ore) in uno specifico studio clinico di 24 settimane, in doppio cieco, controllato vs. placebo e vs. attivo.

Le reazioni avverse in Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Infezioni e infestazioni	
Comune:	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Anoressia
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Ansietà, depressione, delirio
Non nota:	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea, sincope
Molto raro:	Sintomi extrapiramidali
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale

Non comune:	Ulcera gastrica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, edema al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), piressia, calo ponderale

Quando, nello studio sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 9,5 mg/24 ore, si sono osservati capogiri, insonnia, agitazione, calo dell'appetito, fibrillazione atriale ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 9,5 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state identificate sulla base di segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione. Poiché queste reazioni avverse sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensione non ben definita, non è possibile stimarne la frequenza in modo attendibile.

Patologie del sistema nervoso	
Non nota:	Peggioramento della malattia di Parkinson, convulsioni
Patologie cardiache	
Non nota:	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia
Patologie vascolari	
Non nota:	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Non nota:	Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota:	Prurito, rash, eritema, orticaria, vesciche, dermatite allergica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Cadute, reazioni al sito di applicazione (quali eritema, prurito, irritazione, rash, vesciche)

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con Exelon capsule e soluzione orale e non negli studi clinici con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: capogiri (molto comune); agitazione, sonnolenza, malessere, tremore, confusione, aumento della sudorazione (comune); insonnia, cadute accidentali, innalzamento dei valori di funzionalità epatica (non comune); crisi convulsive, ulcere duodenali, angina pectoris (raro); aritmia cardiaca (es. blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia), ipertensione, pancreatite, emorragia gastrointestinale, allucinazioni (molto raro); alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

Irritazione cutanea

Negli studi clinici ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea che valutava il grado di eritema, edema, desquamazione, screpolature, prurito e delle sensazioni di dolore/puntura/bruciore al sito di applicazione. Il sintomo osservato più comunemente è stato l'eritema, che scompariva entro 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti. In uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, i sintomi osservati più comunemente (scala di valutazione di irritazione cutanea) con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati eritema molto lieve (21,8%), lieve (12,5%) o moderato (6,5%) o prurito molto lieve (11,9%), lieve (7,3%) o moderato (5,0%). I sintomi gravi osservati più comunemente con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati prurito (1,7%) ed eritema (1,1%). La maggior parte delle reazioni cutanee erano limitate al sito di applicazione ed hanno portato alla sospensione della terapia solo nel 2,4% dei pazienti nel gruppo Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito e diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare anche episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg di rivastigmina per via orale; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore. Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di sovradosaggio con Exelon cerotti in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici riportati in questi casi sono simili a quelli osservati nel sovradosaggio associato alle formulazioni orali di Exelon.

Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Exelon e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via endovenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) nel liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia di Exelon cerotti transdermici nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane e nella sua fase di estensione in aperto. I pazienti coinvolti in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la valutazione generale ADCS-CGIC (una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico,

comprensiva anche di quanto riferito dal “caregiver”), e la ADCS-ADL (una valutazione effettuata dal “caregiver” delle normali attività quotidiane quali l’igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell’ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

	Exelon cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Exelon capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Media Basale ± DS	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
P verso placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Punteggio medio ± DS	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
P verso placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media Basale ± DS	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P verso placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 verso placebo

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

¹ In base all’ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come covariata. Un cambiamento negativo dell’ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell’ADCS-ADL indica miglioramento.

² In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC <4 indica miglioramento.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
	Exelon cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Exelon capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
Miglioramento di almeno 4 punti dell’ADAS-Cog senza peggioremento dell’ADCS- CGIC e dell’ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della rivastigmina rilasciata da Exelon cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge la C_{max} . Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8^a ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproporzionale (di un fattore di 2,6) passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), è risultata rispettivamente di 0,58 e 0,77 per Exelon 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici e Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale. La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC_∞) alla rivastigmina (e al metabolita NAP266-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP266-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione

La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{1/2}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovrapporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo somministrazione transdermica, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione

Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Soggetti anziani

L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con Exelon cerotti transdermici.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi con Exelon cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi con Exelon cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono risultati più di due volte superiori nei pazienti Alzheimer con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in pazienti Alzheimer con insufficienza renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su ratti, topi, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi

per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di rivastigmina capsule e cerotti transdermici.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da Exelon cerotti transdermici. La rivastigmina, somministrata negli occhi di conigli nel corso di studi di irritazione oculare primaria, ha provocato arrossamento ed edema congiuntivali, opacità corneali e miiosi che persistevano per 7 giorni. Pertanto, il paziente ed il "caregiver" devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di copertura:

- film di polietilene tereftalato, laccato.

Matrice con principio attivo:

- alfa-tocoferolo,

- poli(butilmetacrilato, metil-metacrilato),

- copolimero acrilico.

Matrice adesiva:

- alfa-tocoferolo,

- olio di silicone,

- dimeticone.

Lamina di rilascio:

- film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

6.2 Incompatibilità

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il cerotto transdermico nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale di confezionamento primario

Ogni bustina a prova di bambino è costituita da un materiale multilaminato composto da carta/poliestere/alluminio/poliacrilonitrile. Una bustina contiene un cerotto transdermico.

Materiale di confezionamento secondario

Le bustine sono confezionate in una scatola.

Sono disponibili confezioni contenenti 7 o 30 bustine e confezioni multiple contenenti 60 (2x 30) o

90 (3x 30) bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/066/019-022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12.05.1998

Data dell'ultimo rinnovo: 12.05.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exelon 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico rilascia 9,5 mg di rivastigmina in 24 ore. Ogni cerotto transdermico da 10 cm² contiene 18 mg di rivastigmina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Ogni cerotto transdermico è sottile, del tipo a matrice, costituito da tre strati. Il lato esterno del film di copertura è beige e marcato con "Exelon", "9.5 mg/24 h" e "BHDI".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che somministri e controlli regolarmente il trattamento.

Posologia

Cerotti transdermici	Quantità di rivastigmina	Cessione di rivastigmina <i>in vivo</i> in 24 ore
Exelon 4,6 mg/24 ore	9 mg	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 ore	18 mg	9,5 mg

Dose iniziale

Si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico curante, la dose risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

Dose di mantenimento

9,5 mg/24 ore è la dose giornaliera di mantenimento, che può essere continuata fino a quando al paziente ne deriva un beneficio terapeutico. Se si osservano reazioni avverse gastrointestinali, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando queste reazioni avverse si risolvono. Il trattamento con i cerotti transdermici può essere ripreso alla stessa dose se non è stato sospeso per parecchi giorni. In caso contrario, il trattamento deve essere iniziato di nuovo con 4,6 mg/24 ore.

Passaggio dalle capsule o dalla soluzione orale ai cerotti transdermici:

Sulla base dei dati di esposizione comparativa tra rivastigmina orale e transdermica (vedere

paragrafo 5.2), i pazienti trattati con Exelon capsule o soluzione orale possono passare a Exelon cerotti transdermici nel seguente modo:

- Un paziente che riceve una dose di 3 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 6 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose stabile e ben tollerata di 9 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore. Se la dose orale di 9 mg/die non è stabile e ben tollerata, si raccomanda di passare ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore.
- Un paziente che riceve una dose di 12 mg/die di rivastigmina per via orale può passare ai cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore.

Dopo il passaggio ai cerotti transdermici da 4,6 mg/24 ore, se questi risultano ben tollerati dopo un minimo di quattro settimane di trattamento, la dose di 4,6 mg/24 ore può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose effettiva raccomandata.

Si raccomanda di applicare il primo cerotto transdermico il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose per via orale.

Modo di somministrazione

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della schiena (parte superiore o inferiore), della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfregi contro abiti stretti. Non si raccomanda l'applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all'addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.

Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto.

Premere con decisione il cerotto transdermico fino a quando i margini aderiscono bene. Il cerotto può essere usato nella vita quotidiana, compreso durante il bagno e quando fa caldo.

Il cerotto transdermico deve essere sostituito con uno nuovo ogni 24 ore. Si deve applicare un solo cerotto transdermico alla volta (vedere paragrafo 4.9). Il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi. I pazienti ed i "caregivers" devono essere istruiti in proposito.

Insufficienza renale: non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età): l'uso di rivastigmina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse generalmente aumenta con le dosi più alte, in particolare quando il dosaggio viene variato. Se si interrompe il trattamento per parecchi giorni, si deve riprendere la terapia con 4,6 mg/24 ore.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito sono dose-dipendenti e si possono verificare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con malattia di Alzheimer possono perdere peso con l'assunzione di inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa. Durante la terapia con Exelon cerotti transdermici il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Si deve prestare attenzione alla prescrizione di Exelon cerotti transdermici:

- a pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare) (vedere paragrafo 4.8)
- a pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o a pazienti predisposti a queste condizioni, in quanto la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni gastriche (vedere paragrafo 4.8)
- a pazienti predisposti a ostruzioni urinarie e crisi convulsive in quanto i colinomimetici possono causare o aggravare queste patologie
- a pazienti con anamnesi di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

La rivastigmina può aggravare o indurre sintomi extrapiramidali.

Evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato Exelon cerotti transdermici (vedere paragrafo 5.3).

Popolazioni particolari:

- I pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg possono manifestare più reazioni avverse e possono essere più facilmente costretti ad interrompere il trattamento a causa di reazioni avverse.
- Insufficienza epatica: I pazienti con insufficienza epatica clinicamente significativa possono manifestare più reazioni avverse (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con Exelon cerotti transdermici.

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia. Si raccomanda cautela nella scelta degli anestetici. Se necessario, si possono prendere in considerazione aggiustamenti della dose o la sospensione temporanea del trattamento.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altre sostanze colinomimetiche; essa può interferire con l'attività di medicinali anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina somministrata per via orale e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione per via orale di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina per via orale non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

La somministrazione contemporanea di rivastigmina e di medicinali comunemente prescritti, quali antiacidi, antiemetici, antidiabetici, antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, calcioantagonisti, agenti inotropi, antianginosi, antiinfiammatori non steroidei, estrogeni, analgesici, benzodiazepine ed antistaminici, non è stata associata ad un'alterazione della cinetica della rivastigmina o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche con altri medicinali, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altre sostanze mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione in gravidanza. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri/postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. Rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere la capacità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre sincope o delirio. Di conseguenza, rivastigmina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, nei pazienti con demenza trattati con rivastigmina, la capacità di continuare a guidare o utilizzare macchinari complessi deve essere regolarmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza complessiva degli eventi avversi (EA) in pazienti trattati con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici è stata inferiore a quella dei pazienti che avevano ricevuto da 3 a 12 mg/die di Exelon capsule (il 50,5% di pazienti trattati con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici ha riportato EA, vs il 63,3% di quelli trattati con Exelon capsule ed il 46,0% di quelli trattati con placebo). Le reazioni avverse gastrointestinali, compresi nausea e vomito, sono state le reazioni avverse più comuni nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento attivo e si sono verificate in percentuali sostanzialmente inferiori nel gruppo Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici rispetto al gruppo Exelon capsule (7,2% vs 23,1% per la nausea e 6,2% vs 17,0% per il vomito; rispettivamente il 5,0% e 3,3% di pazienti trattati con placebo hanno riportato nausea e vomito).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse (eventi ragionevolmente correlati al medicinale) riportate in 291 pazienti con demenza di Alzheimer trattati con Exelon cerotti transdermici alla dose ottimale di 9,5 mg/24 ore (4,6 mg/24 ore titolata a 9,5 mg/24 ore) in uno specifico studio clinico di 24 settimane, in doppio cieco, controllato vs. placebo e vs. attivo.

Le reazioni avverse in Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le classi di frequenza sono definite utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Infezioni e infestazioni	
Comune:	Infezioni del tratto urinario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Anoressia
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Ansietà, depressione, delirio
Non nota:	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea, sincope
Molto raro:	Sintomi extrapiramidali
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia
Patologie gastrointestinali	

Comune:	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune:	Ulcera gastrica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Reazioni cutanee al sito di applicazione (es. eritema al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, edema al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione), condizioni asteniche (es. affaticamento, astenia), piressia, calo ponderale

Quando, nello studio sopra menzionato, sono state usate dosi superiori a 9,5 mg/24 ore, si sono osservati capogiri, insonnia, agitazione, calo dell'appetito, fibrillazione atriale ed insufficienza cardiaca più frequentemente che con 9,5 mg/24 ore o placebo, suggerendo una relazione dose-effetto. Comunque, con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici questi eventi non si sono verificati ad una frequenza superiore rispetto al placebo.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state identificate sulla base di segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione. Poiché queste reazioni avverse sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensione non ben definita, non è possibile stimarne la frequenza in modo attendibile.

Patologie del sistema nervoso	
Non nota:	Peggioramento della malattia di Parkinson, convulsioni
Patologie cardiache	
Non nota:	Blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia
Patologie vascolari	
Non nota:	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Non nota:	Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota:	Prurito, rash, eritema, orticaria, vesciche, dermatite allergica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Cadute, reazioni al sito di applicazione (quali eritema, prurito, irritazione, rash, vesciche)

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate solo con Exelon capsule e soluzione orale e non negli studi clinici con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: capogiri (molto comune); agitazione, sonnolenza, malessere, tremore, confusione, aumento della sudorazione (comune); insonnia, cadute accidentali, innalzamento dei valori di funzionalità epatica (non comune); crisi convulsive, ulcere duodenali, angina pectoris (raro); aritmia cardiaca (es. blocco atrio-ventricolare, fibrillazione atriale e tachicardia), ipertensione, pancreatite, emorragia gastrointestinale, allucinazioni (molto raro); alcuni casi di vomito grave sono stati associati a rottura esofagea (frequenza non nota).

Irritazione cutanea

Negli studi clinici ad ogni visita sono state misurate le reazioni cutanee usando una scala di valutazione di irritazione cutanea che valutava il grado di eritema, edema, desquamazione, screpolature, prurito e delle sensazioni di dolore/puntura/bruciore al sito di applicazione. Il sintomo osservato più comunemente è stato l'eritema, che scompariva entro 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti. In uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, i sintomi osservati più comunemente (scala di valutazione di irritazione cutanea) con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati eritema molto lieve (21,8%), lieve (12,5%) o moderato (6,5%) o prurito molto lieve (11,9%), lieve (7,3%) o moderato (5,0%). I sintomi gravi osservati più comunemente con Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici sono stati prurito (1,7%) ed eritema (1,1%). La maggior parte delle reazioni cutanee erano limitate al sito di applicazione ed hanno portato alla sospensione della terapia solo nel 2,4% dei pazienti nel gruppo Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale con rivastigmina per via orale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito e diarrea, ipertensione o allucinazioni. A causa del noto effetto vagotonico degli inibitori delle colinesterasi sul battito cardiaco, si possono verificare anche episodi di bradicardia e/o sincope. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg di rivastigmina per via orale; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore. Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di sovradosaggio con Exelon cerotti in seguito ad errori di utilizzo/dosaggio (applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici riportati in questi casi sono simili a quelli osservati nel sovradosaggio associato alle formulazioni orali di Exelon.

Trattamento

Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 3,4 ore e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di togliere immediatamente tutti i cerotti transdermici di Exelon e di non applicarne altri nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via endovenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinesterasici, codice ATC: N06DA03.

La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi. Nei giovani volontari sani, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi (AChE) nel liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di Alzheimer, l'inibizione dell'AChE nel liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina somministrata per via orale è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrati due volte al giorno, corrispondenti alla massima dose testata. In 14 pazienti con malattia di Alzheimer trattati con rivastigmina per via orale l'inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi nel liquido cerebrospinale è risultata simile a quella osservata per l'AChE.

Studi clinici nella demenza di Alzheimer

L'efficacia di Exelon cerotti transdermici nei pazienti con demenza di Alzheimer è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane e nella sua fase di estensione in aperto. I pazienti coinvolti in questo studio avevano un punteggio al MMSE (Mini-Mental State Examination) compreso tra 10 e 20. L'efficacia è stata valutata mediante l'uso di strumenti di valutazione indipendenti e dominio-specifici, utilizzati ad intervalli regolari durante il periodo di trattamento di 24 settimane. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la

valutazione generale ADCS-CGIC (una scala di valutazione globale del paziente da parte del medico, comprensiva anche di quanto riferito dal “caregiver”), e la ADCS-ADL (una valutazione effettuata dal “caregiver” delle normali attività quotidiane quali l’igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di eseguire faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell’ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro). I risultati delle 24 settimane per i tre strumenti di valutazione sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2

	Exelon cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Exelon capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Media Basale ± DS	27, 0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
P verso placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Punteggio medio ± DS	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
P verso placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media Basale ± DS	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Variazione media alla 24 ^{ma} settimana ± DS	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
P verso placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 verso placebo

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

¹ In base all’ANCOVA con il trattamento e il Paese come fattori e la valutazione basale come covariata. Un cambiamento negativo dell’ADAS-Cog indica miglioramento. Un cambiamento positivo dell’ADCS-ADL indica miglioramento.

² In base al test CMH (test di van Elteren) suddiviso per Paese. Un punteggio ADCS-CGIC <4 indica miglioramento.

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa ricavati dallo studio della durata di 24 settimane sono indicati nella Tabella 3. Un miglioramento clinicamente significativo era stato definito a priori come un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, nessun peggioramento della ADCS-CGIC e nessun peggioramento della ADCS-ADL.

Tabella 3

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)		
	Exelon cerotti transdermici 9,5 mg/24 ore N = 251	Exelon capsule 12 mg/die N = 256	Placebo N = 282
ITT - popolazione LOCF			
Miglioramento di almeno 4 punti dell’ADAS-Cog senza peggioramento dell’ADCS- CGIC e dell’ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
P verso placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 verso placebo

Come suggerito da modelli a compartimenti, i cerotti transdermici da 9,5 mg/24 ore hanno mostrato un'esposizione simile a quella fornita da una dose orale di 12 mg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della rivastigmina rilasciata da Exelon cerotti transdermici è lento. Dopo la prima applicazione, si osservano concentrazioni plasmatiche rilevabili dopo un arco di tempo di 0,5-1 ora. Dopo 10-16 ore si raggiunge la C_{max} . Dopo il picco, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono lentamente per il rimanente periodo di applicazione di 24 ore. Con applicazioni multiple (come avviene allo *steady state*), dopo che il precedente cerotto transdermico è stato sostituito da uno nuovo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono dapprima lentamente per circa 40 minuti in media, fino a quando l'assorbimento dal cerotto transdermico appena applicato diventa più veloce dell'eliminazione ed i livelli plasmatici iniziano nuovamente ad aumentare fino a raggiungere un nuovo picco all'8^a ora circa. Allo *steady state*, i livelli di valle sono il 50% circa dei livelli di picco, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale, a seguito della quale le concentrazioni scendono praticamente a zero nell'intervallo tra le dosi. Sebbene in modo meno pronunciato che con la formulazione orale, l'esposizione alla rivastigmina (C_{max} e AUC) aumenta in maniera sovraproporzionale (di un fattore di 2,6) passando da 4,6 mg/24 ore a 9,5 mg/24 ore. L'indice di fluttuazione (IF), una misura della differenza relativa tra le concentrazioni al picco e a valle ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$), è risultata rispettivamente di 0,58 e 0,77 per Exelon 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici e Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici, dimostrando così una fluttuazione molto minore tra le concentrazioni al picco e a valle rispetto a quella ottenuta con la formulazione orale (IF = 3,96 (6 mg/die) e 4,15 (12 mg/die)).

La dose di rivastigmina rilasciata dai cerotti transdermici nelle 24 ore (mg/24 ore) non può essere direttamente equiparata alla quantità (mg) di rivastigmina contenuta in una capsula per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche prodotte nelle 24 ore.

La variabilità tra soggetti per i parametri farmacocinetici della rivastigmina in dose singola (normalizzata per dose/kg di peso corporeo) è risultata del 43% (C_{max}) e del 49% (AUC_{0-24h}) in seguito alla somministrazione transdermica, in confronto rispettivamente al 74% e al 103% della forma orale. La variabilità tra-pazienti in uno studio allo *steady-state* nella demenza di Alzheimer è stata al massimo del 45% (C_{max}) e del 43% (AUC_{0-24h}) in seguito all'applicazione del cerotto transdermico, e del 71% e 73%, rispettivamente in seguito a somministrazione orale.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer è stata osservata una relazione tra l'esposizione al principio attivo allo *steady state* (rivastigmina e metabolita NAP226-90) ed il peso corporeo. Le concentrazioni di rivastigmina allo *steady state* in un paziente con peso corporeo di 35 kg sarebbero circa doppie se confrontate con quelle di un paziente con peso corporeo di 65 kg, mentre per un paziente con peso corporeo di 100 kg le concentrazioni sarebbero pressappoco dimezzate. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione al principio attivo suggerisce, nella fase di titolazione, una speciale attenzione per i pazienti con peso corporeo molto basso (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione (AUC_∞) alla rivastigmina (e al metabolita NAP266-90) è risultata superiore quando il cerotto transdermico veniva applicato alla parte superiore della schiena, del torace o del braccio e del 20-30% circa inferiore quando veniva applicato all'addome o alla coscia.

Nei pazienti con malattia di Alzheimer non è stato osservato un rilevante accumulo di rivastigmina o del metabolita NAP266-90 nel plasma, ad eccezione del fatto che i livelli plasmatici del secondo giorno di trattamento con i cerotti transdermici sono risultati superiori a quelli del primo.

Distribuzione

La rivastigmina si lega debolmente alle proteine plasmatiche (circa il 40%). Essa attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo

La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso con un'apparente emivita di eliminazione plasmatica di circa 3,4 ore dopo la rimozione del cerotto transdermico. L'eliminazione è risultata limitata dalla velocità di assorbimento (cinetica flip-flop), fatto che spiega un $t_{1/2}$ più lungo (3,4 ore) in seguito alla somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale o intravenosa (da 1,4 a 1,7 ore). Il metabolismo porta al metabolita NAP226-90, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. *In vitro*, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi *in vitro* e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione endovenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione endovenosa di 2,7 mg, coerentemente alla farmacocinetica non lineare, sovrapporzionale della rivastigmina, causata dalla saturazione della sua eliminazione.

Il rapporto delle AUC_{∞} metabolita-farmaco è risultato circa 0,7 dopo somministrazione transdermica, rispetto a 3,5 dopo somministrazione orale, rivelando che la quota di metabolizzazione è molto minore in seguito a somministrazione transdermica, rispetto a quella orale. In seguito all'applicazione di un cerotto transdermico si forma meno NAP226-90, probabilmente a causa della mancanza di metabolismo presistemico (primo passaggio epatico), contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale.

Eliminazione

Tracce di rivastigmina immodificata sono state rilevate nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione dopo somministrazione transdermica. Dopo la somministrazione di ^{14}C -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (>90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto con le feci.

Soggetti anziani

L'età non influenza l'esposizione alla rivastigmina nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con Exelon cerotti transdermici.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi con Exelon cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} della rivastigmina sono risultati del 60% circa più elevati e i valori di AUC più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi con Exelon cerotti transdermici in soggetti con compromissione della funzionalità renale. Dopo somministrazione orale, i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono risultati più di due volte superiori nei pazienti Alzheimer con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in pazienti Alzheimer con insufficienza renale grave non hanno subito variazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute per via orale e topica condotti su ratti, topi, conigli, cani e cavie hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati, la somministrazione orale e topica negli studi sugli animali è stata limitata.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani ad una dose superiore di 10^4 volte la dose prevista per la somministrazione in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi per via orale e topica nei topi e negli studi per via orale nei ratti alla dose massima tollerata. L'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti è stata approssimativamente equivalente all'esposizione nell'uomo con le massime dosi di rivastigmina capsule e cerotti transdermici.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in femmine di ratto e coniglio gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina. Non sono stati eseguiti specifici studi dermatologici in animali gravidi.

I cerotti transdermici di rivastigmina non sono risultati fototossici. In alcuni altri studi di tossicità dermica è stato osservato un lieve effetto irritante sulla cute degli animali da laboratorio, compresi i controlli. Ciò può indicare una potenziale induzione di lieve eritema nei pazienti, causata da Exelon cerotti transdermici. La rivastigmina, somministrata negli occhi di conigli nel corso di studi di irritazione oculare primaria, ha provocato arrossamento ed edema congiuntivali, opacità corneali e miiosi che persistevano per 7 giorni. Pertanto, il paziente ed il "caregiver" devono evitare il contatto con gli occhi dopo aver maneggiato il cerotto (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Film di copertura:

- film di polietilene tereftalato, laccato.

Matrice con principio attivo:

- alfa-tocoferolo,

- poli(butilmetacrilato, metil-metacrilato),

- copolimero acrilico.

Matrice adesiva:

- alfa-tocoferolo,

- olio di silicone,

- dimeticone.

Lamina di rilascio:

- film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

6.2 Incompatibilità

Per prevenire interferenze con le proprietà adesive del cerotto transdermico, non applicare creme, lozioni o polveri sull'area cutanea dove sarà applicato il medicinale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il cerotto transdermico nella bustina fino al momento dell'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale di confezionamento primario

Ogni bustina a prova di bambino è costituita da un materiale multilaminato composto da carta/poliestere/alluminio/poliacrilonitrile. Una bustina contiene un cerotto transdermico.

Materiale di confezionamento secondario

Le bustine sono confezionate in una scatola.

Sono disponibili confezioni contenenti 7 o 30 bustine e confezioni multiple contenenti 60 (2x 30) o 90 (3x 30) bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo essere stati usati, i cerotti transdermici devono essere piegati a metà con le parti adesive all'interno, messi nella bustina originale ed eliminati in modo sicuro e fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. Tutti i cerotti transdermici usati o inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o riportati in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/066/023-026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12.05.1998

Data dell'ultimo rinnovo: 12.05.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Exelon 4,6 mg/24 ore cerotto transdermico
Exelon 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico
rivastigmina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Exelon e a che cosa serve
2. Prima di usare Exelon
3. Come usare Exelon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Exelon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EXELON E A CHE COSA SERVE

Il principio attivo di Exelon è la rivastigmina.

La rivastigmina appartiene ad una classe di sostanze denominate anticolinesterasici. Exelon è utilizzato per il trattamento dei disturbi di memoria in pazienti con malattia di Alzheimer.

2. PRIMA DI USARE EXELON

Non usi Exelon

- se è allergico (ipersensibile) alla rivastigmina (il principio attivo di Exelon) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6 di questo foglio.
- se ha già avuto una reazione allergica a medicinali di tipo simile.

Se questo è il suo caso, informi il medico e non applichi Exelon cerotti transdermici.

Faccia particolare attenzione con Exelon

- se ha oppure ha già avuto irregolarità del battito cardiaco.
- se ha oppure ha già avuto un'ulcera allo stomaco.
- se ha oppure ha già avuto difficoltà ad urinare.
- se ha oppure ha già avuto convulsioni.
- se ha oppure ha già avuto asma o gravi disturbi respiratori.
- se soffre di tremito.
- se ha un basso peso corporeo.
- se ha alterazioni della funzionalità del fegato.

Se si riconosce in una di queste situazioni, il medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo medicinale.

Se non ha applicato un cerotto per parecchi giorni, consulti il medico prima di applicare quello successivo.

Non è raccomandato l'uso di Exelon in bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età).

Assunzione di Exelon con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Exelon può interferire con i medicinali anticolinergici (medicinali utilizzati per alleviare crampi o spasmi allo stomaco, per il trattamento del morbo di Parkinson o per prevenire il mal di viaggio).

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con Exelon cerotti transdermici, informi il medico, poiché essi possono far aumentare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

Uso di Exelon con cibi e bevande

Cibi e bevande non interferiscono con l'uso di Exelon cerotti transdermici in quanto la rivastigmina entra nel flusso sanguigno attraverso la pelle.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico curante se è in stato di gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Se è in stato di gravidanza, i benefici dell'uso di Exelon cerotti transdermici devono essere valutati in confronto ai possibili effetti sul nascituro.

Non deve allattare durante il trattamento con Exelon cerotti transdermici.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico curante le dirà se la malattia le permette di guidare e di utilizzare macchinari con un certo grado di sicurezza. Exelon cerotti transdermici può causare svenimenti o grave confusione. Se si sente svenire o si sente confuso, non guidi, non usi macchinari e non svolga qualsiasi altra attività che richiede vigilanza.

3. COME USARE EXELON

Usi sempre Exelon cerotti transdermici seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

IMPORTANTE: Si deve applicare un solo cerotto di Exelon alla volta. Si deve togliere il cerotto del giorno precedente prima di applicarne uno nuovo. Non tagliare il cerotto a pezzi.

Come iniziare il trattamento

Il medico le dirà quale Exelon cerotto transdermico è più adatto a lei.

- Il trattamento inizia generalmente con Exelon 4,6 mg/24 ore.
- Il normale dosaggio giornaliero è Exelon 9,5 mg/24 ore.
- Si deve portare un solo Exelon cerotto transdermico alla volta e il cerotto transdermico deve essere sostituito con uno nuovo ogni 24 ore.

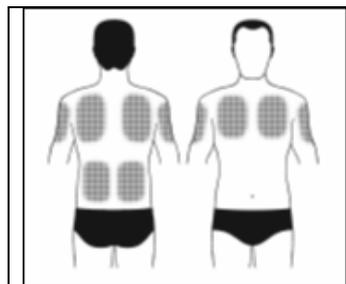
Durante il trattamento il medico potrà variare la dose per adeguarla alle sue necessità individuali.

Se non ha applicato un cerotto per parecchi giorni, consulti il medico prima di applicarne un altro.

Dove applicare Exelon cerotto transdermico

- Prima di applicare un cerotto, si assicuri che la pelle sia:
 - pulita, asciutta e priva di peli,
 - priva di polveri, oli, idratanti, o lozioni che possono impedire al cerotto di aderire correttamente alla pelle,

- senza tagli, eruzioni cutanee e/o irritazioni.
- Rimuovere attentamente qualsiasi cerotto prima di applicarne uno nuovo. Avere più cerotti sulla pelle potrebbe esporla ad un'eccessiva quantità di medicinale che potrebbe essere potenzialmente pericolosa.
- Applicare **un solo** cerotto al giorno su **una sola** delle seguenti sedi: sulla parte superiore o inferiore della schiena, sulla parte superiore del braccio o del torace (evitare il seno). Evitare punti in cui il cerotto possa sfregare contro abiti stretti.



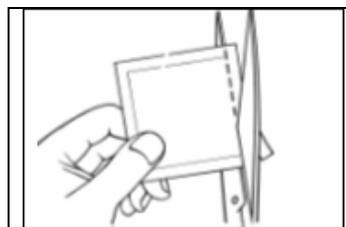
Le aree grigie sono solo un esempio. Applicare **un solo** cerotto al giorno su **una sola** delle sedi colorate in grigio.

Quando si cambia il cerotto, applicarne uno nuovo ogni volta in un punto diverso (per esempio, sulla parte destra del corpo un giorno e sulla parte sinistra il giorno successivo, sulla parte superiore del corpo un giorno e sulla parte inferiore il giorno successivo). Non applicare per la seconda volta un nuovo cerotto nello stesso punto prima che siano trascorsi 14 giorni.

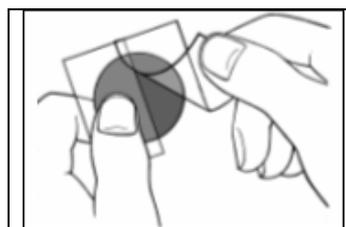
Come applicare Exelon cerotto transdermico

I cerotti di Exelon sono sottili, opachi, di materiale plastico che si attacca alla pelle. Ogni cerotto è sigillato in una bustina che lo protegge fino al momento di utilizzarlo. Non aprire la bustina od asportare il cerotto fino al momento appena precedente l'applicazione.

- Ogni cerotto è sigillato nella sua bustina protettiva. Deve aprire la bustina solo quando è pronto per applicare il cerotto. Tagliare con le forbici la bustina lungo la linea tratteggiata ed estrarre il cerotto dalla bustina.



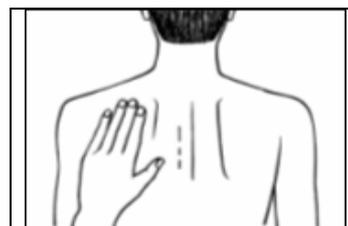
- Una lamina protettiva copre il lato adesivo del cerotto. Staccare un lato della lamina protettiva e non toccare con le dita la parte adesiva del cerotto.



- Appoggiare il lato adesivo del cerotto sulla parte superiore o inferiore della schiena, sulla parte superiore del braccio o sul torace, quindi rimuovere il secondo lato della lamina protettiva.



- Premere con decisione il cerotto con la mano, assicurandosi che i margini aderiscano bene.



Se le è d'aiuto, può scrivere sul cerotto, per esempio il giorno della settimana, con una penna a sfera sottile.

Il cerotto deve essere portato continuamente, fino al momento di sostituirlo con uno nuovo. Se lo desidera, applicando un nuovo cerotto può provare punti diversi, per trovare quelli che sono più confortevoli per lei e dove gli abiti non sfregano contro il cerotto.

Come togliere Exelon cerotto transdermico

Sollevi delicatamente un angolo del cerotto per asportarlo completamente dalla pelle.

Come smaltire Exelon cerotto transdermico

Dopo aver tolto un cerotto, piegarlo a metà con i lati adesivi all'interno e premerli insieme. Rimettere il cerotto utilizzato nella sua bustina originale e buttarlo in modo tale che i bambini non possano toccarlo. Non toccarsi gli occhi con le dita e lavarsi le mani con acqua e sapone dopo aver tolto il cerotto.

Se il suo comune incenerisce i rifiuti domestici, può gettare il cerotto con i rifiuti domestici. In alternativa, riporti i cerotti usati in farmacia, preferibilmente nella confezione originale.

Si può applicare Exelon cerotto transdermico facendo il bagno, nuotando, o prendendo il sole?

- Il bagno, il nuoto o la doccia non dovrebbero interferire con il cerotto. Assicurarsi che il cerotto non si stacchi durante queste attività.
- Non esporre il cerotto a fonti esterne di calore (es. luce solare eccessiva, sauna, solarium) per lunghi periodi di tempo.

Cosa fare se un cerotto si stacca

Se un cerotto si stacca, applicarne uno nuovo per il resto della giornata, quindi sostituire il cerotto il giorno successivo al solito orario.

Quando e per quanto tempo applicare Exelon cerotto transdermico

Per trarre vantaggio dal trattamento, ogni giorno deve applicare un nuovo cerotto, preferibilmente alla stessa ora.

Se usa più Exelon di quanto deve

Se per errore applica più di un cerotto, tolga tutti i cerotti dalla pelle e informi il medico di aver applicato per errore più di un cerotto. Lei potrebbe aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di Exelon hanno manifestato sensazione di vomito (nausea), vomito, diarrea, pressione alta ed allucinazioni. Possono anche verificarsi rallentamento del battito cardiaco e svenimenti.

Se dimentica di usare Exelon

Se si accorge di aver dimenticato di applicare un cerotto, ne applichi immediatamente uno. Può applicare il cerotto successivo il giorno seguente all'orario previsto. Non applichi due cerotti per compensare quello dimenticato.

Se interrompe il trattamento con Exelon

Se interrompe il trattamento con il cerotto informi il medico o il farmacista.

Se non ha applicato un cerotto di Exelon per parecchi giorni, non applichi il successivo finché non ha

consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Exelon cerotti transdermici può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono manifestarsi più frequentemente quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà al medicinale. Reazioni gastrointestinali, quali senso di vomito (nausea) e vomito, sono effetti indesiderati comuni (meno di 1 su 10 pazienti ma più di 1 su 100 pazienti). Altri effetti indesiderati comuni sono: diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco, perdita di appetito, perdita di peso, infezione del tratto urinario, mal di testa, debolezza, affaticamento, ansia, depressione, svenimenti, eruzione cutanea, reazioni cutanee al sito di applicazione (arrossamento, prurito, irritazione, gonfiore), grave confusione e febbre.

Alcuni effetti indesiderati possono diventare seri:

Effetti indesiderati non comuni (meno di 1 su 100 pazienti ma più di 1 su 1.000 pazienti): problemi con il ritmo cardiaco (battito cardiaco lento), allucinazioni e ulcera gastrica; molto rari (meno di 1 ogni 10.000 pazienti): rigidità agli arti e tremore alle mani.

Ulteriori effetti indesiderati segnalati dopo la commercializzazione di Exelon cerotti transdermici: pressione alta, reazioni allergiche al sito di applicazione (per esempio comparsa di vesciche/bolle, infiammazione della pelle), battito cardiaco veloce, battito cardiaco irregolare, infiammazione del pancreas (forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso con nausea e vomito), cadute, convulsioni, peggioramento della malattia di Parkinson (tremore, rigidità, passo strascicato).

Se manifesta uno di questi effetti, tolga il cerotto e informi immediatamente il medico.

Ulteriori effetti indesiderati che sono stati segnalati con Exelon capsule o soluzione orale sono:
Molto comuni (più di 1 ogni 10 pazienti): capogiri.

Comuni (meno di 1 ogni 10 pazienti ma più di 1 ogni 100 pazienti): agitazione, sonnolenza, sensazione generale di malessere, tremori, confusione e aumentata sudorazione.

Non comuni (meno di 1 ogni 100 pazienti ma più di 1 ogni 1.000 pazienti): disturbi del sonno, alterazioni della funzionalità epatica e cadute accidentali.

Rari (meno di 1 ogni 1.000 pazienti ma più di 1 ogni 10.000 pazienti): convulsioni, ulcera intestinale e dolore al petto (probabilmente provocato da uno spasmo alle coronarie).

Molto rari (meno di 1 ogni 10.000 pazienti): ritmo cardiaco irregolare (es. ritmo cardiaco accelerato), elevata pressione sanguigna, infiammazione del pancreas (forte dolore alla parte superiore dello stomaco, spesso con nausea e vomito), emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito), allucinazioni.

Ci sono state anche segnalazioni di forte vomito che può portare a rottura dell'esofago.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EXELON

- Tenere Exelon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Exelon dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla bustina. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
- Conservare il cerotto transdermico nella bustina sino al momento dell'uso.

- Non usi il cerotto se è danneggiato o se mostra segni di manomissione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Exelon

- Il principio attivo è la rivastigmina.
 - Exelon 4,6 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 5 cm² rilascia 4,6 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 9 mg di rivastigmina.
 - Exelon 9,5 mg/24 ore cerotti transdermici: Ogni cerotto da 10 cm² rilascia 9,5 mg di rivastigmina in 24 ore e contiene 18 mg di rivastigmina.
- Gli eccipienti sono: film di polietilene tereftalato laccato, alfa-tocoferolo, poli(butilmetacrilato, metil-metacrilato), copolimero acrilico, olio di silicone, dimeticone, film di poliestere, rivestito da fluoropolimero.

Descrizione dell'aspetto di Exelon e contenuto della confezione

Ogni cerotto transdermico è sottile e costituito da tre strati. Lo strato esterno è beige ed è contrassegnato da una delle seguenti scritte:

- "Exelon", "4.6 mg/24 h" e "AMCX",
- "Exelon", "9.5 mg/24 h" e "BHDI".

Ogni cerotto transdermico è sigillato in una bustina. I cerotti sono disponibili in confezioni contenenti 7 o 30 bustine ed in confezioni multiple contenenti 60 (2x 30) o 90 (3x 30) bustine. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>