

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Rivastigmine Actavis 6 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg de rivastigmine.

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3 mg de rivastigmine.

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 4,5 mg de rivastigmine.

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête jaune et corps jaune, avec une impression rouge "RIV 1,5mg" sur le corps.

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
Poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête et corps orange, avec une impression rouge "RIV 3 mg" sur le corps.

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête et corps rouge, avec une impression blanche « RIV 4,5 mg » sur le corps.

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
Poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête rouge et corps orange, avec une impression rouge «RIV 6 mg» sur le corps.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

Posologie

La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Les gélules doivent être avalées entières

Dose initiale

1,5 mg deux fois par jour.

Ajustement posologique

La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.

En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou, le traitement pourra être arrêté.

Dose d'entretien

La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si après 3 mois de traitement à la dose d'entretien les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.

La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir rubrique 5.1).

L'effet du traitement n'a pas été étudié au delà de 6 mois dans des études contrôlées *versus* placebo.

Reprise du traitement

Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez ces patients, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la rivastigmine chez les enfants dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients listé en rubrique 6.1 utilisé dans la formulation.

Antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique de rivastigmine (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être réinstauré à la dose de 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (ex. aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients développant des réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact au dispositif transdermique de rivastigmine et qui nécessitent encore un traitement par rivastigmine doivent changer pour la rivastigmine orale uniquement après un test allergique négatif et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibles à la rivastigmine suite à une exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent prendre de rivastigmine sous aucune forme.

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des dermatites allergiques (disséminées) lors de l'administration de rivastigmine quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients et le personnel soignant doivent être informés en conséquence

Ajustement posologique : des effets indésirables (par ex : hypertension et hallucinations chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et, aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier tremblements, chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés à la suite d'une augmentation de la dose. Ces effets peuvent disparaître après une diminution de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par rivastigmine a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-dépendants, et peuvent survenir particulièrement lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences.

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids. Les inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé.

En cas de vomissements sévères associés à un traitement par la rivastigmine, les doses doivent être ajustées de manière appropriée, comme recommandé en rubrique 4.2. Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.8). De tels événements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.

La rivastigmine peut provoquer une bradycardie qui constitue un facteur de risque dans la survenue de torsade de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients à risque plus élevé de développer des torsades de pointes; par exemple, ceux souffrant d'insuffisance cardiaque non compensée, d'un infarctus du myocarde récent, de bradyarythmies, d'une prédisposition à une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, ou de l'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire l'allongement du QT et / ou de torsades de pointes (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) (voir rubrique 4.8).

La rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.

Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution en cas d'antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

Les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions. La prudence est recommandée lors du traitement de patients prédisposés à de telles maladies.

L'utilisation de la rivastigmine chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson ou souffrant d'autres types de démences ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple : déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux. Une aggravation (incluant bradykinésie, dyskinésie, troubles de la marche) et une augmentation de l'incidence ou de l'intensité des tremblements ont été observées chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.8). Ces événements ont conduit à l'arrêt de la rivastigmine dans quelques cas (par exemple arrêts dus aux tremblements 1,7% avec rivastigmine vs 0% avec placebo). Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

Populations particulières

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les recommandations

d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Rivastigmine Actavis peut être utilisé chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire.

Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (ex. oxybutynine, toltérodine).

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (ex. les produits antiarythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).

Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associée avec des médicaments favorisant l'apparition de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, veralipride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les femelles gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant le passage de la rivastigmine dans le lait maternel. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (voir section 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'homme sont inconnus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite de véhicules ou compromettre la capacité à utiliser des machines. De plus, la rivastigmine peut induire des étourdissements et une somnolence, principalement à l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation posologique. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints de démence traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe, devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38%) et vomissements (23%), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.

Tableau de la liste des effets indésirables

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants, listés ci-dessous dans le Tableau 1, ont été rapportés chez les patients atteints de démence associée à la maladie d'Alzheimer et traités par rivastigmine.

Tableau 1

Infections et infestations Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Fréquent Indéterminée	Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation
Affections psychiatriques Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare Indéterminée	Cauchemars Agitation Confusion Anxiété Insomnie Dépression Hallucinations Agressivité, agitation
Affections du système nerveux	

Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Vertiges Céphalée Somnolence Tremblements Syncope Convulsions Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson).
Affections cardiaques Rare Très rare Indéterminée	Angine de poitrine Arrythmie cardiaque (par exemple : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie) Maladie du sinus
Affections vasculaires Très rare	Hypertension
Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Rare Très rare Très rare Indéterminée	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Ulcères gastriques et duodénaux Hémorragie gastro-intestinale Pancréatite Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'oesophage (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires Peu fréquent Indéterminée	Elévation des enzymes hépatiques Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent Rare Indéterminée	Hyperhydrose Rash Prurit, dermatite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Fréquent Peu fréquent	Fatigue et asthénie Malaise Chute
Investigations Fréquent	Perte de poids

Les effets indésirables complémentaires suivants ont été observés avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine: état confusionnel, diminution de l'appétit, incontinence urinaire (fréquent) hyperactivité psychomotrice (peu fréquent), érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (fréquence indéterminée).

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules de rivastigmine.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent Fréquent	Diminution de l'appétit Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Indéterminée	Insomnie Anxiété Agitation Hallucination visuelle Dépression Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent	Tremblements Vertiges Somnolence Céphalée Maladie de Parkinson (aggravation) Bradykinésie Dyskinésies Hypokinésies Rigidité des membres (phénomène de la roue dentée) Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Indéterminée	Bradycardie Fibrillation auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Fréquent Peu fréquent	Hypertension Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Hypersecrétion salivaire
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent Indéterminée	Hyperhidrose Dermatite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au	

site d'administration	
Très fréquent	Chute
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche
Fréquent	Démarche parkinsonnienne

Les effets indésirables complémentaires suivants ont été observés dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques de rivastigmine: agitation (fréquent).

Le Tableau 3 liste le nombre et le pourcentage de patients ayant présentés des effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens dans le cadre de l'étude clinique spécifique conduite pendant 24 semaines avec la rivastigmine chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson.

Tableau 3

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients avec des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hypersécrétion salivaire (Sialorrhée)	5 (1,4)	0
Dyskinésies	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrôme parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosquelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système de déclaration des effets indésirables de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Site internet: www.ansm.sante.fr

4.9 Surdosage

Symptômes

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients concernés ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage. Une toxicité cholinergique a été signalée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastrointestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmolements, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale. En outre après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés.

Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures: en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des anti-émétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anticholinestérasiques, code ATC : N06DA03

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40% de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease

Assessment Scale – Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician’s Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l’hygiène personnelle, l’autonomie, notamment pour se nourrir, s’habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s’orienter dans différents environnements ainsi que l’implication dans des activités en rapport avec l’argent, etc.).

Les patients étudiés avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24.

Les résultats pour les patients répondeurs cliniques, obtenus en poolant deux études réalisées à doses variables parmi les trois essais-pivot multicentriques sur 26 semaines menés chez des patients présentant une maladie d’Alzheimer légère à modérée, sont rassemblés dans le Tableau 4 ci-dessous. Une amélioration cliniquement significative dans ces études a été définie a priori par une amélioration d’au moins 4 points de l’ADAS-Cog, une amélioration de la CIBIC-Plus ou une amélioration d’au moins 10% de la PDS.

De plus, une définition a posteriori du caractère répondeur est également fournie dans ce tableau. La définition secondaire du caractère répondeur nécessite une amélioration de 4 points ou plus de l’ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS. Selon cette définition, la dose moyenne pour les répondeurs dans le groupe des posologies comprises entre 6 et 12 mg était de 9,3 mg. Il est important de noter que les échelles utilisées dans cette indication varient et que les comparaisons directes de résultats entre différents agents thérapeutiques sont sans valeur.

Tableau 4

Mesure de la réponse	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)			
	Analyse en intention de traiter		Analyse LOCF****	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
Amélioration à l’ADAS-Cog d’au moins 4 points	21***	12	25***	12
Amélioration de la CIBIC-Plus	29***	18	32***	19
Amélioration de la PDS d’au moins 10%	26***	17	30***	18
Au moins 4 points d’amélioration à l’ ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Etudes cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson

L’efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo ainsi que dans sa phase d’extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L’efficacité a été établie à l’aide de 2 échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours

d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le Tableau 5 ci-dessous : l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives et l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tableau 5

Démence associée à la Maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS- CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
Population ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Moyenne à l'état initial ± SD	23,8 ± 10.2	24,3 ± 10.5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	2,88 ¹			n/a
Valeur p versus placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
Population ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Moyenne à l'état initial ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	3,54 ¹			n/a
Valeur p versus placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

² Valeurs moyennes présentées par convenance, analyse catégorielle réalisée sur le test van Elteren
ITT : Intent-To-Treat (Intention de traiter); RDO : Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués) ; LOCF : Last Observation Carried Forward (Dernière observation reportée)

Bien que l'effet du traitement ait été démontré dans la totalité de la population de l'étude, les données suggèrent qu'un effet supérieur du traitement par rapport au placebo a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir Tableau 6).

Tableau 6

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patients avec hallucinations visuelles		Patients sans hallucinations visuelles	
Population ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Moyenne à l'état initial ± SD	25.4 ± 9.9	27.4 ± 10.4	23.1 ± 10.4	22.5 ± 10.1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± SD	1.0 ± 9.2	-2.1 ± 8.3	2.6 ± 7.6	0.1 ± 6.9
Différence de traitement ajustée	4.27 ¹			2.09 ¹
Valeur p versus placebo	0.002 ¹			0.015 ¹

	Patients avec une démence Modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Population ITT + RDO				
Moyenne à l'état initial ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée		4,73 ¹		2,14 ¹
Valeur p versus placebo		0,002 ¹		0,010 ¹

¹ Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

ITT : Intent-To-Treat (Intention de traiter); RDO : Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués).

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rivastigmine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer et dans le traitement des démences chez des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 ± 13%. La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse 14 d'absorption (t_{max}) d'environ 90 minutes, diminue la C_{max} et augmente l'aire sous la courbe (AUC) d'environ 30%.

Distribution

La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40%. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.

Métabolisme

La rivastigmine fait l'objet d'un métabolisme très important et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase. *In vitro*, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minimale de l'acétylcholinestérase (< 10%).

Les résultats des études *in vitro* indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que les iso-enzymes principales du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est approximativement de 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg.

Élimination

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines; l'excrétion rénale est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de ¹⁴C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée

est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23% chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n=75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.

Sujets âgés

La biodisponibilité de la rivastigmine est plus élevée chez le sujet âgé que chez les jeunes volontaires sains. Néanmoins, les études menées chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et âgés de 50 à 92 ans, n'ont pas mis en évidence de modification de la biodisponibilité avec l'âge.

Sujets insuffisants hépatiques

La C_{max} de la rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'AUC est plus que doublée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement aux sujets sains.

Sujets insuffisants rénaux

La C_{max} et l'AUC sont plus que doublées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée par rapport à des sujets à fonction rénale normale ; néanmoins, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la C_{max} ou de l'AUC n'a été retrouvée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après administration répétée réalisées chez le rat, la souris et le chien ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Aucune marge de sécurité chez l'homme n'a pu être obtenue au cours des études chez l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10^4 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.

Aucun caractère de carcinogénicité n'a été retrouvé dans les études menées chez la souris et le rat à la dose maximale tolérée mais l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites était plus faible que celle observée chez l'homme. Rapportée à la surface corporelle, l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites fut approximativement équivalente à la dose maximale recommandée chez l'homme (12 mg/jour) ; toutefois, par rapport à la dose maximale chez l'homme, la dose chez l'animal était six fois supérieure.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents.

Un léger potentiel d'irritation de l'oeil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule:

Stéarate de magnésium
Silice colloïdale, anhydre
Hypromellose
Cellulose microcristalline

Enveloppe de la gélule:

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Gélatine

Rivastigmine Actavis 3 mg, 4,5 mg et 6 mg gélules
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Gélatine

Encre d'impression:

Gomme laque
Propylène glycol
Oxyde de fer rouge (E172)
L'encre est susceptible de contenir de l'hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Plaquettes thermoformées: (Al/PVC): 28, 56 et 112 gélules.
- Flacons (PEHD) avec bouchon en PEBD: 250 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
EU/1/11/693/001
EU/1/11/693/002
EU/1/11/693/003
EU/1/11/693/004

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
EU/1/11/693/005
EU/1/11/693/006
EU/1/11/693/007
EU/1/11/693/008

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
EU/1/11/693/009
EU/1/11/693/010
EU/1/11/693/011
EU/1/11/693/012

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
EU/1/11/693/013
EU/1/11/693/014
EU/1/11/693/015
EU/1/11/693/016

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16 Juin 2011
Date du dernier renouvellement : 15 Février 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Actavis ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islande

Specifar S.A
1, 28 Octovriou str.
123 51 Ag. Varvara
Athènes
Grèce

Tjoapack Netherlands BV
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Les Pays-Bas

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapport périodique de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Sans objet

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules

Rivastigmine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 gélule contient 1,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 gélules

56 gélules

112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Íslanced

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE)

EU/1/11/693/001 [28 gélules sous plaquette thermoformée]
EU/1/11/693/002 [56 gélules sous plaquette thermoformée]
EU/1/11/693/003 [112 gélules sous plaquette thermoformée]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 1,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU SUR LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Actavis logo]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR THE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR LE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 1,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE)

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/693/004

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 1,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETTE POUR LE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 1,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 1,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Actavis logo]

12. NUMERO(S) DE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/004

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules

Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 3 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 gélules

56 gélules

112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALES, SI NECESSAIRES

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/005 [28 gélules sous plaquette thermoformée]
EU/1/11/693/006 [56 gélules sous plaquette thermoformée]
EU/1/11/693/007 [112 gélules sous plaquette thermoformée]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU SUR LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Actavis logo]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR BOITE POUR FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 3 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/008

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 3 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 3 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) v

Lire la notice avant utilisation
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Actavis logo]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/008

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 4,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 gélules
56 gélules
112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE OF
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/693/009 [28 gélules sous plaquettes thermoformées]
EU/1/11/693/010 [56 gélules sous plaquettes thermoformées]
EU/1/11/693/011 [112 gélules sous plaquettes thermoformées]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 4,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Actavis logo]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR LE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 4,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE OF
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/012

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 4,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ETIQUETTE POUR LE FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 4,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE OF
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/012

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 6 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENUS

28 gélules
56 gélules
112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE OF
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE vUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/693/013 [28 gélules sous plaquettes thermoformées]
EU/1/11/693/014 [56 gélules sous plaquettes thermoformées]
EU/1/11/693/015 [112 gélules sous plaquettes thermoformées]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION DE PRESCRIPTION

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 6 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
Rivastigmine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
AUTHORISATION HOLDER**

[Actavis logo]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTION DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR LE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 6 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENUS

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE OF CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE vUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/016

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine Actavis 6 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER DUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Actavis 6 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gélule contient 6 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENUS

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler les gélules entières, sans les écraser ni les ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE OF
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/693/016

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTIONS ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

NOTICE: INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Rivastigmine Actavis 1,5 mg mg gélules
Rivastigmine Actavis 3 mg mg gélules
Rivastigmine Actavis 4,5 mg mg gélules
Rivastigmine Actavis 6 mg mg gélules

Rivastigmine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Rivastigmine Actavis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rivastigmine Actavis
3. Comment utiliser Rivastigmine Actavis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rivastigmine Actavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivastigmine Actavis et dans quel cas est-il utilisé ?

Le principe actif de Rivastigmine Actavis est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson, certaines cellules nerveuses meurent dans le cerveau, ce qui entraîne une baisse des taux du neurotransmetteur acétylcholine (substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en bloquant les enzymes qui dégradent l'acétylcholine: l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. Grâce au blocage de ces enzymes, Rivastigmine Actavis permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau et de réduire ainsi les symptômes de la maladie de Parkinson.

Rivastigmine Actavis est utilisé dans le traitement des patients adultes atteints de démence associée à la maladie d'Alzheimer modérée à sévère, une affection évolutive du cerveau qui touche progressivement la mémoire, les capacités intellectuelles et le comportement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rivastigmine Actavis ?

Ne prenez jamais Rivastigmine Actavis

- si vous êtes allergique à la rivastigmine ou à l'un des autres composants contenus dans Rivastigmine Actavis (listés dans la section 6 de cette notice).
- si vous avez une réaction cutanée qui se propage au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a une réaction locale plus intense (telle que des ampoules, une aggravation de l'inflammation

de la peau, un gonflement) et si cela ne s'améliore pas dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique.

Si cela s'applique à vous, parlez-en à votre médecin et ne prenez pas Rivastigmine Actavis.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien ou infirmier(e) avant de prendre Rivastigmine Actavis.

- si vous avez, ou avez eu des battements du cœur irréguliers ou lents.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère actif de l'estomac.
- si vous avez, ou avez eu, des difficultés à uriner.
- si vous avez, ou avez eu, des crises convulsives.
- si vous avez, ou avez eu, de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance rénale.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique.
- si vous souffrez de tremblements.
- si vous avez un poids corporel bas.
- si vous avez des manifestations gastro-intestinales telles que nausées (mal au cœur), vomissements, et diarrhées. Vous pourriez vous déshydrater (perte importante de liquide) si les vomissements ou les diarrhées sont prolongés.

Si un de ces effets s'applique à vous, votre médecin pourrait avoir besoin de vous surveiller davantage lors de votre traitement par ce médicament.

Si vous n'avez pas pris Rivastigmine Actavis pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Enfant et l'adolescent

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la rivastigmine chez les enfants dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Autres médicaments et Rivastigmine Actavis

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments.

Rivastigmine Actavis ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets similaires. Rivastigmine Actavis pourrait interférer avec les médicaments anticholinergiques (médicaments utilisés pour soulager les crampes d'estomac ou spasmes, pour traiter la maladie de Parkinson ou pour prévenir le mal des transports).

Rivastigmine Actavis ne doit pas être utilisé en même temps que la métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et vomissements). Prendre ces deux médicaments ensemble pourrait entraîner des problèmes tels que raideur des membres et tremblements des mains.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de votre traitement par Rivastigmine Actavis, parlez-en à votre médecin avant toute anesthésie car Rivastigmine Actavis peut augmenter les effets de certains relaxants musculaires durant l'anesthésie.

Prudence lorsque Rivastigmine Actavis est pris en association avec des bêtabloquants (médicaments tels que l'aténolol utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine, ainsi que d'autres maladies du

cœur). Prendre ces deux médicaments ensemble pourrait entraîner des problèmes tels qu'un ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) pouvant amener à un évanouissement ou une perte de conscience.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, le bénéfice d'une utilisation de Rivastigmine Actavis dispositifs transdermiques doit être évalué par rapport aux effets possibles sur l'enfant à naître. Rivastigmine Actavis ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter durant un traitement par les dispositifs transdermiques Rivastigmine Actavis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous dira si votre maladie vous autorise à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en toute sécurité. Rivastigmine Actavis est susceptible de provoquer des sensations de vertiges et une somnolence, principalement au début du traitement ou lorsque l'on augmente la dose. Si vous vous sentez pris de sensations de vertiges ou d'endormissements, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou ne faites pas de tâches qui nécessitent votre attention.

3. Comment Rivastigmine Actavis ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Comment débiter le traitement ?

Votre médecin vous dira quelle dose de Rivastigmine Actavis vous devez prendre.

- Le traitement débute habituellement à de faibles doses.
- Votre médecin augmentera progressivement les doses en fonction de votre réponse au traitement.
- La dose la plus élevée qui devrait être prise est de 6 mg deux fois par jour.

Votre médecin évaluera régulièrement si le médicament est efficace pour vous. Il surveillera également votre poids durant la période où vous prendrez ce traitement.

Si vous n'avez pas pris Rivastigmine Actavis pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Prendre votre traitement

- Avertissez votre entourage que vous prenez Rivastigmine Actavis.
- Si vous voulez que le traitement soit efficace, prenez Rivastigmine Actavis tous les jours.
- Prenez Rivastigmine Actavis deux fois par jour, le matin et le soir, avec les aliments.
- Avalez les gélules avec une boisson.
- N'ouvrez pas ou n'écrasez pas les gélules.

Si vous avez pris plus de Rivastigmine Actavis que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez, par erreur, pris plus de Rivastigmine Actavis que vous n'auriez dû, prévenez votre médecin. Vous pouvez nécessiter une surveillance médicale. Certaines personnes à qui cela est arrivé ont eu mal au cœur (nausées), ont présenté des vomissements, des diarrhées, une augmentation de la tension artérielle et des hallucinations. Ralentissement du rythme cardiaque et syncope peuvent également survenir.

Si vous oubliez de prendre Rivastigmine Actavis

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose de Rivastigmine Actavis, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Rivastigmine Actavis peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il se peut que vous ayez des effets indésirables, plus souvent en début de traitement ou quand la dose est augmentée. Le plus souvent, ces effets indésirables vont disparaître progressivement au fur et à mesure que votre organisme s'habitue au médicament.

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Sensation de vertiges
- Perte d'appétit
- Troubles de l'estomac comme mal au cœur (nausées) ou vomissements, diarrhées

Fréquent (peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Anxiété
- Sueurs
- Maux de tête
- Brûlures d'estomac
- Perte de poids
- Douleurs d'estomac
- Sensation d'agitation
- Sensation de fatigue ou d'affaiblissement
- Sensation de malaise général / se sentir malade
- Tremblements ou sensation de confusion
- Appétit diminué
- Cauchemars

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Dépression
- Difficulté à s'endormir
- Evanouissement ou chute accidentelle
- Altération de la fonction du foie

Rare (peut affecter plus d'une personne sur 1000)

- Douleurs dans la poitrine
- Eruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives (convulsions)
- Ulcères gastro-intestinaux

Très rare (peut affecter plus d'une personne sur 10 000)

- Elévation de la tension artérielle
- Infection urinaire
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Troubles du rythme cardiaque comme accélération ou ralentissement des battements du cœur
- Saignements gastro-intestinaux – présence de sang dans les selles ou lors de vomissements
- Inflammation du pancréas – les signes incluent des douleurs importantes du haut de l'estomac, associées fréquemment à un mal au cœur (nausées) et des vomissements
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires –tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- Vomissements violents qui peuvent conduire à une rupture du conduit reliant votre bouche à votre estomac (œsophage)
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexpliquées, vomissements, fatigue ou perte d'appétit)
- Agressivité, sensation d'agitation
- Battements du cœur irréguliers

Patients atteints de démences et de la maladie de Parkinson

Ces patients développent des effets indésirables plus souvent. Ils développent également certains effets indésirables supplémentaires :

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Tremblements
- Évanouissement
- Chute accidentelle

Fréquent (peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Anxiété
- Sensation d'impatience
- Ralentissement et accélération des battements du cœur
- Difficulté à s'endormir
- Hypersécrétion de salive et déshydratation
- Mouvements anormalement lents ou mouvements difficiles à contrôler
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires – tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements et faiblesse musculaire

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec les dispositifs transdermiques et peuvent se produire avec les gélules:

Fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Fièvre
- Confusion sévère
-
- Incontinence urinaire (impossibilité de retenir l'urine assez longtemps pour se rendre aux toilettes)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Hyperactivité (haut niveau d'activité, agitation)

Indéterminée (fréquence ne peut être évaluée à partir des données disponibles)

- Réaction allergique à l'emplacement où le dispositif a été appliqué comme des ampoules ou une inflammation de la peau.

En cas de survenue de tels symptômes, contactez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'une assistance médicale.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système de déclaration des effets indésirables de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Site internet: www.ansm.sante.fr

5. Comment conserver Rivastigmine Actavis ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte, la plaquette thermoformée ou le flacon après EXP; la date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

•A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

6. Contenu de l'emballage et autres informations.

Ce que contient Rivastigmine Actavis

- La substance active est l'hygénotartrate de rivastigmine.

- Les autres composants :

Contenu de la gélule : stéarate de magnésium, silice anhydre colloïdale, hypromellose et cellulose microcristalline.

Enveloppe de la gélule : Rivastigmine Actavis 1,5 mg mg gélules : Dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et gélatine. Rivastigmine Actavis 3 mg, 4,5 mg et 6 mg gélules : Oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et gélatine.

Encre d'impression: Gomme laque, propylène glycol, oxyde de fer rouge (E172). L'encre est susceptible de contenir de l'hydroxyde de potassium.

Chaque gélule de Rivastigmine Actavis 1,5 mg contient 1,5 mg de rivastigmine.

Chaque gélule de Rivastigmine Actavis 3 mg contient 3 mg de rivastigmine.

Chaque gélule de Rivastigmine Actavis 4,5 mg contient 4,5 mg de rivastigmine.

Chaque gélule de Rivastigmine Actavis 6 mg contient 6 mg de rivastigmine.

Qu'est ce que Rivastigmine Actavis et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de Rivastigmine Actavis 1,5 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête jaune et un corps jaune, avec une impression rouge « RIV 1,5 mg » sur le corps.

- Les gélules de Rivastigmine Actavis 3 mg gélules qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête et corps orange, avec une impression rouge «RIV 3 mg» sur le corps.

- Les gélules de Rivastigmine Actavis 4,5 mg gélules qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête et corps rouge, avec une impression blanche « RIV 4,5 mg » sur le corps.

- Les gélules de Rivastigmine Actavis 6 mg gélules qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête rouge et corps orange, avec une impression rouge «RIV 6 mg» sur le corps.

Les gélules sont conditionnées en plaquettes disponibles en conditionnements différents (28, 56 ou 112 gélules) et en flacons de 250 gélules, mais tous peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islande

Fabricant

Specifar S.A
1, 28 Octovriou str.
123 51 Ag. Varvara
Athènes
Grèce

Actavis ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islande

Tjoapack Netherlands BV
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Les Pays-Bas

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland / Islande / Island

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande / Island

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Deutschland

Actavis Group PTC ehf.
Island

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Group PTC ehf.
Islandia

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda

Κύπρος

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500
Ελλάδα

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43(0)1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 (0)20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu/>.