ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 1,5 mg gélule
Exelon 3,0 mg gélule
Exelon 4,5 mg gélule
Exelon 6,0 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exelon 1,5 mg gélule

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

Exelon 3,0 mg gélule

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3,0 mg de rivastigmine.

Exelon 4,5 mg gélule

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

Exelon 6,0 mg gélule

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6,0 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Exelon 1,5 mg gélule

Poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête jaune et corps jaune, avec une impression rouge « EXELON 1,5 mg » sur le corps.

Exelon 3,0 mg gélule

Poudre blanc-cassé à légèrement jaune dans une gélule à tête orange et corps orange, avec une impression rouge « EXELON 3 mg » sur le corps.

Exelon 4,5 mg gélule

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

Exelon 6,0 mg gélule

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

4. INFORMATIONS 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 avec 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.

Populations particulières

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. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés, cependant, Exelon gélule peut être utilisé chez cette population de patients à condition qu'une surveillance étroite soit mise en place (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 réinitié à 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 lègère 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, oedème, 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 les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.

Ajustement posologique : des effets indésirables (tels que : 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 Exelon 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'oesophage (voir rubrique 4.8). De tels évènements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.

Une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) peut se produire chez des patients traités avec certains médicaments inhibiteurs de la cholinestérase y compris la rivastigmine. La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant une prolongation du QTc préexistante ou des antécédents familiaux de prolongation du QTc ou un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infartus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes. Un suivi clinique (ECG) peut aussi être requis (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du noeud 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 duodénal 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 évènements 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 à risque

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, Exelon 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'interactions

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 associé à des médicaments favorisant l'apparition de prolongation de l'intervalle QT ou 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 Fertilité, 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 ou à l'utilisation de 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 la maladie d'Alzheimer 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 sécurité

Les effets indésirables (EI) 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.

Liste tabulée 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥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 la maladie d'Alzheimer et traités par Exelon.

Tableau 1

Infections et infestations	
Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Diminution de l'appétit
Indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Cauchemars
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Agressivité, impatience
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Tremblements
Peu fréquent	Syncope
Rare	Convulsions
Très rare	Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson)
Indéterminée	Pleurothotonus (Syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine
Très rare	Arythmie (par exemple : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Rare	Ulcères gastriques et duodénaux
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale
Très rare	Pancréatite
Indéterminée	Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'oesophage (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Elévation des enzymes hépatiques
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Rash
Indéterminée	Prurit, dermatite allergique (disséminée)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec les dispositifs transdermiques d'Exelon : état confusionnel, pyrexie, appétit diminué, incontinence urinaire (fréquent), hyperactivité psychomotrice (peu fréquent), érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (fréquence indéterminée).

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules d'Exelon.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Impatience
Fréquent	Hallucination visuelle
Fréquent	Dépression
Indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Maladie de Parkinson (aggravation)
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésies
Fréquent	Hypokinésies
Fréquent	Hypertonie (Phénomène de la roue dentée)
Peu fréquent	Dystonie
Indéterminée	Pleurothotonus (Syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersecrétion salivaire
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Indéterminée	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 parkinsonienne

L'effet indésirable supplémentaire suivant a été observé dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon: 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 Exelon 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	**Exelon 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)
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 national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptomatologie

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients 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 gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmoiements, 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, 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 regroupant 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

	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)			
	Analyse en intention de traiter		**Analyse LOCF******	
Mesure de la réponse	**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, ****Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

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 Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Exelon**	**ADCS-CGIC Placebo**
Population ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Moyenne à l'état initial ± ET	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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 ± ET	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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 Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Exelon**	**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 ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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)**	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exelon 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 d'absorption (t_{max}) d'environ 90 minutes, diminue la C_{max} et augmente l'aire sous la courbe (ASC) 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.

Biotransformation

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante 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 minime 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 urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de ^{14}C-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.

Populations particulières

Personnes âgées
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.

Insuffisance hépatique
Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée.

Insuffisance rénale
Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale. Par contre, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la C_{max} ou de l'ASC 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 rattes 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 géneration 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélatine
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Laque

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente en PVC avec un feuillet de couverture bleu contenant 14 gélules. Chaque boîte contient 28, 56 ou 112 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 MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Exelon 1,5 mg gélule

EU/1/98/066/001-3

Exelon 3,0 mg gélule

EU/1/98/066/004-6

Exelon 4,5 mg gélule

EU/1/98/066/007-9

Exelon 6,0 mg gélule

EU/1/98/066/0010-12

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

Date de première autorisation : 12 Mai 1998
Date du dernier renouvellement : 20 Mai 2008

10. DATE DE MISE À 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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 2 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate correspondant à 2 mg de rivastigmine.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque solution buvable de 3 ml contient 3 mg de benzoate de sodium (E211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution jaune limpide.

4. INFORMATIONS 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 de la 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

Rivastigmine solution buvable sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. La quantité de solution prescrite sera prélevée dans le flacon en utilisant la seringue doseuse pour prises orales fournie. Rivastigmine solution buvable peut être avalée directement à partir de la seringue. Rivastigmine solution buvable et EXELON gélules sont interchangeables à doses égales.

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.

Populations particulières

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. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés, cependant, Exelon solution buvable peut être utilisé chez cette population de patients à condition qu'une surveillance étroite soit mise en place (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 réinitié à 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 lègère 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, oedème, 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 les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.

Ajustement posologique : des effets indésirables (tels que : 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 Exelon 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'oesophage (voir rubrique 4.8). De tels évènements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.

Une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) peut se produire chez des patients traités avec certains médicaments inhibiteurs de la cholinestérase y compris la rivastigmine. La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant une prolongation du QTc préexistante ou des antécédents familiaux de prolongation du QTc ou un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux

souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infartus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes. Un suivi clinique (ECG) peut aussi être requis (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du noeud 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 duodénal 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 évènements 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 à risque

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, Exelon 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.

Excipients à effet notoire

Le benzoate de sodium (E211) est l'un des excipients d'Exelon solution buvable. L'acide benzoïque est un irritant léger de la peau, des yeux et des muqueuses.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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 associé à des médicaments favorisant l'apparition de prolongation de l'intervalle QT ou 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 Fertilité, 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 ou à l'utilisation de 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 la maladie d'Alzheimer 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 sécurité

Les effets indésirables (EI) 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.

Liste tabulée 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥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 la maladie d’Alzheimer et traités par Exelon.

Tableau 1

Infections et infestations	
Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Diminution de l'appétit
Indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Cauchemars
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Agressivité, impatience
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Tremblements
Peu fréquent	Syncope
Rare	Convulsions
Très rare	Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson)
Indéterminée	Pleurothotonus (Syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine
Très rare	Arythmie (par exemple : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Rare	Ulcères gastriques et duodénaux
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale
Très rare	Pancréatite
Indéterminée	Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'oesophage (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Elévation des enzymes hépatiques
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Rash
Indéterminée	Prurit, dermatite allergique (disséminée)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec les dispositifs transdermiques d'Exelon : état confusionnel, pyrexie, appétit diminué, incontinence urinaire (fréquent), hyperactivité psychomotrice (peu fréquent), érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (fréquence indéterminée).

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules d'Exelon.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Impatience
Fréquent	Hallucination visuelle
Fréquent	Dépression
Indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Maladie de Parkinson (aggravation)
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésies
Fréquent	Hypokinésies
Fréquent	Hypertonie (Phénomène de la roue dentée)
Peu fréquent	Dystonie
Indéterminée	Pleurothotonus (Syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersecrétion salivaire
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Indéterminée	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 parkinsonienne

L'effet indésirable supplémentaire suivant a été observé dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon: 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 Exelon 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	**Exelon 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)
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 national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptomatologie

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients 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 gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmoiements, 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, 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 regroupant 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

	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)			
	Analyse en intention de traiter		**Analyse LOCF******	
Mesure de la réponse	**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, ****Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

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 Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADCS-CGIC Exelon**	**ADCS-CGIC Placebo**
Population ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Moyenne à l'état initial ± ET	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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 ± ET	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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 Exelon**	**ADAS-Cog Placebo**	**ADAS-Cog Exelon**	**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 ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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)**	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	**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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exelon 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 solution buvable simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (t_{max}) d'environ 74 minutes, diminue la C_{max} de 43% et augmente l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 9%.

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.

Biotransformation

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante 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 minime 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 urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de ^{14}C-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.

Populations particulières

Personnes âgées
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.

Insuffisance hépatique
Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée.

Insuffisance rénale
Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale. Par contre, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la C_{max} ou de l'ASC 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 rattes 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 géneration 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium (E211)
Acide citrique
Citrate de sodium
Colorant jaune de quinoléine hydrosoluble (E104)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Le flacon d'Exelon solution buvable doit être utilisé dans le mois suivant son ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de classe III avec un couvercle de sécurité pour les enfants, un tube plongeur et un bouchon de prélèvement. Flacon de 50 ml ou 120 ml. La solution orale est conditionnée avec une seringue doseuse pour prises orales, contenue dans un tube en plastique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La quantité de solution prescrite sera prélevée dans le flacon en utilisant la seringue doseuse pour prises orales fournie.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/066/013
EU/1/98/066/018

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

Date de première autorisation : 12 Mai 1998
Date du dernier renouvellement : 20 Mai 2008

10. DATE DE MISE À 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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine.

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine.

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 13,3 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif se présente sous forme d'un dispositif transdermique, mince, de type matrice composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 4.6 mg/24 h » et « AMCX ».

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif se présente sous forme d'un dispositif transdermique, mince, de type matrice composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 9.5 mg/24 h » et « BHDI ».

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif se présente sous forme d'un dispositif transdermique, mince, de type matrice composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 13.3 mg/24 h » et « CNFU ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Comme pour tout traitement instauré chez des patients atteints de démence, le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si une personne aidante peut administrer et surveiller régulièrement le traitement.

Posologie

Dispositifs transdermiques	**Dose libérée de rivastigmine *in vivo* par 24 heures**
Exelon 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Exelon 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Dose initiale
Le traitement doit être instauré avec 4,6 mg/24 h.

Dose d'entretien
Après un minimum de quatre semaines de traitement et si la posologie est bien tolérée selon le médecin traitant, la dose de 4,6 mg/24 h peut être augmentée à 9,5 mg/24 h, dose quotidienne efficace recommandée, laquelle doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique.

Augmentation de dose
9,5 mg/24 h est la dose quotidienne efficace recommandée, qui doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique. Si le traitement à 9,5 mg/24 h est bien toléré, et seulement après un minimum de six mois de traitement, une augmentation de la dose à 13,3 mg/24 h peut être envisagée par le médecin traitant pour obtenir un bénéfice thérapeutique supplémentaire chez les patients qui ont présenté un déclin cognitif significatif (par exemple diminution du MMSE) et/ou un déclin fonctionnel (basé sur le jugement du médecin) tandis qu'ils étaient à la dose quotidienne efficace recommandée de 9,5 mg/24 h (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique à la dose optimale.

En cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, le traitement doit être interrompu temporairement jusqu'à la résolution de ces effets indésirables. Le traitement par dispositif transdermique pourra être repris à la même dose si le traitement n'est pas interrompu pendant plus de trois jours. Dans le cas contraire, le traitement devra être repris avec 4,6 mg/24 h.

Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques
Sur la base d'une exposition comparable entre la rivastigmine orale et transdermique (voir rubrique 5.2), les patients traités par Exelon gélules ou solution buvable peuvent passer aux dispositifs transdermiques d'Exelon comme suit :

- Un patient prenant une dose de 3 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h.
- Un patient prenant une dose de 6 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h.
- Un patient à une dose stable et bien tolérée de 9 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Si la dose orale de 9 mg/jour n'est pas stable et bien tolérée, un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h est recommandé.
- Un patient prenant une dose de 12 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h.

Après un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h et si ceux-ci sont bien tolérés après un minimum de 4 semaines de traitement, la dose de 4,6 mg/24 h doit être augmentée à 9,5 mg/24 h qui est la dose efficace recommandée.

Il est recommandé d'appliquer le premier dispositif transdermique le lendemain de la dernière dose orale.

Populations à risque

- Population pédiatrique: il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Patients pesant moins de 50 kg : une attention particulière doit être faite pour l'ajustement posologique au-dessus de la dose efficace recommandée de 9,5 mg/24 h chez des patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.4). Ils peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.
- Insuffisance hépatique: En raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez les insuffisants hépatiques légers à modérés, comme observé avec les formulations orales, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative peuvent présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. L'ajustement de la dose chez ces patients doit être réalisée avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Les dispositifs transdermiques doivent être appliqués une fois par jour sur une peau saine, propre et sèche, sans pilosité, sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, à un endroit où il ne risque pas d'être décollé par des vêtements serrés. Du fait de la diminution de la biodisponibilité de la rivastigmine observée lorsque le dispositif transdermique est utilisé sur la cuisse ou l'abdomen, il n'est pas recommandé de l'appliquer sur ces régions du corps.

Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué sur une zone cutanée présentant une rougeur, une irritation ou une coupure. Il faut éviter d'appliquer le dispositif sur la même zone cutanée pendant 14 jours afin de minimiser le risque potentiel d'irritation cutanée.

Les patients et les personnes aidantes doivent être informés des instructions d'administration importantes:

- Le dispositif transdermique du jour précédent doit être enlevé avant d'en appliquer un nouveau chaque jour (voir rubrique 4.9).
- Le dispositif transdermique doit toujours être remplacé par un nouveau après 24 heures. Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois (voir rubrique 4.9).
- Le dispositif transdermique doit être pressé fermement avec la paume de la main pendant au moins 30 secondes jusqu'à ce que les bords adhèrent bien.
- Si le dispositif transdermique se détache, un nouveau dispositif doit être appliqué pour le reste de la journée. Il doit ensuite être remplacé comme d'habitude au même moment le lendemain.
- Le dispositif transdermique peut être utilisé dans toutes les situations de la vie quotidienne, y compris les bains et par temps chaud.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être exposé à des sources de chaleur externes (par exemple soleil excessif, sauna, solarium) pendant de longues périodes.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être découpé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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, notamment lors des modifications de dose. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris avec 4,6 mg/24 h.

Mésusage du médicament et erreurs de doses entraînant un surdosage

Un mésusage du médicament et des erreurs de doses avec Exelon dispositif transdermique ont entraîné des effets indésirables graves dont certains nécessitant une hospitalisation et plus rarement entraînant le décès (voir rubrique 4.9). La plupart des cas de mésusage du médicament et des erreurs de doses étaient liés au fait de ne pas enlever l'ancien dispositif transdermique au moment d'en mettre un nouveau et à l'utilisation simultanée de plusieurs dispositifs transdermiques. Les patients et leurs personnes aidantes doivent être informés des instructions d'administration importantes (voir rubrique 4.2).

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées sont dose-dépendants et peuvent survenir 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.

Perte de poids

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et prenant des inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la rivastigmine, peuvent perdre du poids. Durant le traitement par les dispositifs transdermiques d'Exelon, le poids des patients doit être surveillé.

Bradycardie

Une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) peut se produire chez des patients traités avec certains médicaments inhibiteurs de la cholinestérase y compris la rivastigmine. La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant une prolongation du QTc préexistante ou des antécédents familiaux de prolongation du QTc ou un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infartus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes. Un suivi clinique (ECG) peut aussi être requis (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Autres effets indésirables

Les dispositifs transdermiques d'Exelon seront prescrits 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) ;
- chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients qui y sont prédisposés, la rivastigmine étant susceptible d'augmenter la sécrétion gastrique (voir rubrique 4.8) ;
- chez les patients prédisposés à une rétention urinaire et des convulsions car les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver de telles maladies ;
- chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

Réactions cutanées au site d'application

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité lègère à modérée. Les patients et les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.

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, oedème, 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).

Autres mises en garde et précautions

La rivastigmine peut exacerber ou induire les symptômes extrapyramidaux.

Tout contact avec les yeux doit être évité après manipulation des dispositifs transdermiques d'Exelon (voir rubrique 5.3). Les mains doivent être lavées avec de l'eau et du savon après avoir retiré le dispositif transdermique. En cas de contact avec les yeux ou si les yeux deviennent rouges après manipulation du dispositif transdermique, rincez immédiatement avec beaucoup d'eau et consultez votre médecin si les symptômes persistent.

Populations à risque

- 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 (voir rubrique 4.2). Ajuster la dose avec précaution et surveiller étroitement ces patients quant à la survenue d'effets indésirables (par exemple nausées importantes ou vomissements) et envisager la réduction de la dose d'entretien à 4,6 mg/24 h en cas de survenue de ce type d'effets indésirables.

- Atteinte hépatique : les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative peuvent présenter davantage d'effets indésirables. Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentants une atteinte hépatique sévère n'ont pas été étudiés. L'ajustement de la dose chez ces patients doit être réalisée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Aucune étude d'interaction particulière n'a été réalisée avec les dispositifs transdermiques d'Exelon.

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 associé à des médicaments favorisant l'apparition de prolongation de l'intervalle QT ou 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 orale et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine orale n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine orale et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Il n'a pas été observé de modification de la cinétique de la rivastigmine ou de risque accru d'effets indésirables cliniquement significatifs en cas d'administration concomitante de rivastigmine avec des médicaments prescrits couramment tels que les anti-acides, les anti-émétiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les inhibiteurs calciques, les agents inotropes, les anti-angineux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les œstrogènes, les analgésiques, les benzodiazépines et les antihistaminiques.

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 Fertilité, 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 ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire une syncope ou un état confusionnel. 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 d'une démence et 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 sécurité

Les réactions cutanées au site d'application (généralement un érythème d'intensité légère à modérée au site d'application) sont les effets indésirables les plus fréquents observés lors de l'utilisation du dispositif transdermique d'Exelon. Les autres effets indésirables fréquents sont de type gastro-intestinaux, notamment des nausées et des vomissements.

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

Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 1 présente les effets indésirables décrits chez 1 670 patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon dans le cadre d'études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif d'une durée de 24-48 semaines et provenant des données post-commercialisation.

Tableau 1

Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, appétit diminué
Peu fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, dépression, état confusionnel, agitation
Peu fréquent	Agressivité
Indéterminée	Hallucinations, impatience, cauchemars
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, syncope, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice
Très rare	Symptômes extrapyramidaux
Indéterminée	Aggravation de la maladie de Parkinson, convulsions, tremblements, somnolence, pleurothotonus (Syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie, maladie du sinus
Affections vasculaires	
Indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent	Ulcère gastrique
Indéterminée	Pancréatite
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite, élévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Indéterminée	Prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (disséminée)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions cutanées au site d'application (par exemple érythème*, prurit*, œdème*, dermatite, irritation cutanée), état asthénique (par exemple fatigue, asthénie), pyrexie, perte de poids
Rare	Chute

*Lors d'une étude contrôlée de 24 semaines menée chez des patients Japonais, érythème, œdème, et prurit au site d'application ont été signalés comme « très fréquents ».

Description des effets indésirables sélectionnés

Lorsque des doses supérieures à 13,3 mg/24 h ont été utilisées dans l'étude contrôlée *versus* placebo ci-dessus, la fréquence des insomnies et insuffisance cardiaque a été plus élevée qu'avec 13,3 mg/24 h ou le placebo, ce qui semble indiquer une relation dose-effet. Mais ces effets n'ont pas été plus fréquents avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 13,3 mg/24 h qu'avec le placebo.

Les effets indésirables suivants n'ont été observés qu'avec les gélules et la solution buvable d'Exelon et n'ont pas été décrits dans les études cliniques avec les dispositifs transdermiques d'Exelon: malaise, confusion, augmentation de la sudation (fréquent) ; ulcères duodénaux, angine de poitrine (rare) ; hémorragie gastro-intestinale (très rare) ; quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (indéterminée).

Irritation cutanée
Dans des études cliniques contrôlées en double aveugle, les réactions au site d'application ont été principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entrainant un arrêt de traitement a été ≤2,3% chez les patients traités avec Exelon dispositif transdermique. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entraînant un arrêt de traîtement a été supérieure au sein de la population Asiatique avec respectivement 4,9% et 8,4% chez la population Chinoise et Japonaise.

Dans deux études cliniques de 24 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, les récations cutanées ont été évaluées lors de chaque visite à l'aide d'une échelle de cotation de l'irritation cutanée. Quand elle était observée chez des patients traités avec Exelon dispositif transdermique, l'irritation de la peau était principalement de sévérité faible à légère. Elle a été évaluée comme sévère chez ≤2,2% des patients de ces études et chez ≤3,7% des patients traités avec Exelon dispositif transdermique dans une étude Japonaise.

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 national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptomatologie

La plupart des cas de surdosage accidentel avec la rivastigmine orale n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été rapportée associé à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urines et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotensions et hypersécrétions 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. Des cas de surdosage survenus avec le dispositif transdermique d'Exelon résultant de mésusages/d'erreurs de dosage (application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché et rarement lors des essais cliniques.

Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 3,4 heures environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, tous les dispositifs transdermiques d'Exelon doivent être retirés immédiatement ; un délai de 24 heures doit être respecté avant d'appliquer un nouveau dispositif transdermique. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, 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 d'Alzheimer.

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 orale 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 orale, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité des dispositifs transdermiques d'Exelon chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines en double aveugle contrôlée *versus* placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert et dans une étude de 48 semaines en double aveugle *versus* comparateur actif.

Etude de 24 semaines contrôlée versus placebo
Les patients inclus dans cette étude contrôlée *versus* placebo avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 20. L'efficacité a été établie à l'aide d'échelles d'évaluation indépendantes et spécifiques par domaine qui ont été utilisées à des intervalles réguliers pendant la période thérapeutique de 24 semaines. Ces outils sont l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, évaluation de la performance cognitive), l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, évaluation compréhensive et globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et l'ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, évaluation réalisée par la personne aidante des activités de la vie quotidienne telles que l'hygiène personnelle, les capacités à 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). Le Tableau 2 présente les résultats à 24 semaines pour les trois échelles d'évaluation.

Tableau 2

Population ITT – LOCF	Exelon Dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon gélules 12 mg/jour N = 256	Placebo N = 282
ADAS-Cog			
	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Moyenne à l'état initial ± ET	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valeur p *versus* placebo	0,005*[1]	0,003*[1]	
ADCS-CGIC			
	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Score moyen ± ET	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valeur p *versus* placebo	0,010*[2]	0,009*[2]	
ADCS-ADL			
	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Moyenne à l'état initial ± ET	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valeur p *versus* placebo	0,013*[1]	0,039*[1]	

* $p \leq 0,05$ *versus* placebo
ITT : Intent-To-Treat (Intention de traiter) ; LOCF = Last Observation Carried Forward (Dernières observations rapportées)
[1] Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et valeur initiale comme covariable. Une modification négative de l'ADAS-Cog indique une amélioration. Une modification positive de l'ADCS-ADL indique une amélioration.
[2] Sur la base du test CMH (test de van Elteren) stratifié par pays. Un score ADCS-CGIC <4 indique une amélioration.

Le Tableau 3 présente les résultats pour les patients de l'étude de 24 semaines contrôlée *versus* placebo ayant obtenu une réponse clinique significative. Une amélioration cliniquement significative était définie à priori comme une amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog et pas d'aggravation des scores ADCS-CGIC et ADCS-ADL.

Tableau 3

	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)		
Population ITT-LOCF	Exelon dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon gélules 12 mg/jour N = 256	Placebo N = 282
Amélioration d'au moins 4 points sur l'ADAS-Cog sans aggravation des scores ADCS-CGIC et ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valeur p *versus* placebo	0,037*	0,004*	

*p < 0,05 *versus* placebo

Comme l'a indiqué la modélisation compartimentale, l'exposition induite par les dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h a été similaire à celle obtenue avec une dose orale de 12 mg/jour.

Etude de 48 semaines contrôlée versus comparateur actif
Les patients inclus dans l'étude contrôlée *versus* comparateur actif avaient à l'inclusion un score MMSE (Mini-Mental State Examination) entre 10 et 24. L'étude avait pour objectif de comparer

l'efficacité du dispositif transdermique à 13,3 mg/24 h *versus* le dispositif transdermique à 9,5 mg/24 h pendant 48 semaines de traitement en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et qui ont présenté un déclin cognitif et fonctionnel significatif après une phase de traitement en ouvert pendant 24-48 semaines tandis qu'ils étaient à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 9,5 mg/24 h. Le déclin fonctionnel a été évalué par l'investigateur et le déclin cognitif a été défini comme une diminution du score MMSE ≥2 points par rapport à la dernière visite ou comme une diminution ≥3 points par rapport au score de base. L'efficacité a été établie en utilisant les échelles d'évaluation d'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, évaluation de la performance cognitive) et d'ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) évaluant les activités instrumentales comme le maintien d'un budget, la préparation d'un repas, faire les courses, la capacité à s'orienter dans différents environnements, la capacité à être laissé sans surveillance.Les résultats de l'étude 48 semaines pour ces deux échelles d'évaluation sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4

Population/Visite			**Exelon 15 cm² N = 265**		**Exelon 10 cm² N = 271**		**Exelon 15 cm²**		**Exelon 10 cm²**
			n	**Moyenne**	**n**	**Moyenne**	**DLSM**	**IC (95%)**	**p (valeur)**
ADAS-Cog									
LOCF		Valeur initiale	264	34,4	268	34,9			
	Semaine 48 – Double aveugle	Résultat	264	38,5	268	39,7			
		Variation	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF		Valeur initiale	265	27,5	271	25,8			
	Semaine 48	Résultat	265	23,1	271	19,6			
		Variation	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*

IC – intervalle de confiance.
DLSM – difference in least square means (différence entre les moindres carrés).
LOCF – Last Observation Carried Forward (dernière observation reportée)
Résultats d'ADAS-cog: Une différence négative de la DLSM indique une plus grande amélioration avec Exelon 15 cm^2 qu'avec Exelon 10 cm^2.
Résultats d'ADCS-IADL: Une difference positive de la DLSM indique une plus grande amélioration avec Exelon 15 cm^2 qu'avec Exelon 10 cm^2.
N est le nombre de patients avec une évaluation à la base (dernier évaluation dans la phase initiale en ouvert) et avec au moins 1 évaluation ultérieure (pour la dernière observation reportée).
La DLSM, l'IC (95%) et la valeur de p sont basés sur un modèle ANCOVA (analyse de la covariance) ajusté en fonction du pays et de la valeur initiale d'ADAS-cog.
* $p < 0,05$
Source: Etude D2340-Tableau 11-6 et Tableau 11-7

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exelon dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques d'Exelon est lente. Après la première dose, des concentrations plasmatiques détectables sont observées après 0,5 à 1 heure. La C_{max}

est atteinte au bout de 10 à 16 heures. Après le pic, les concentrations plasmatiques diminuent lentement pendant la période d'application de 24 heures restante. En cas de doses répétées (comme à l'état d'équilibre), après qu'un dispositif transdermique neuf ait été appliqué, les concentrations plasmatiques commencent par diminuer lentement pendant 40 minutes en moyenne, jusqu'à ce que l'absorption à partir du nouveau dispositif transdermique soit plus rapide que l'élimination, puis les concentrations plasmatiques s'élèvent à nouveau pour atteindre un nouveau pic après 8 heures environ. A l'état d'équilibre, les concentrations résiduelles représentent environ 50% des concentrations maximales, contrairement à l'administration orale, avec laquelle les concentrations sont pratiquement nulles entre les prises. Bien que cela soit moins prononcé qu'avec la formulation orale, l'exposition à la rivastigmine (C_{max} et ASC) est augmentée de façon surproportionnelle (multiplication par 2,6 et 4,9) en passant de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h et 13,3 mg/24 h respectivement. L'indice de fluctuation (IF), qui mesure la différence relative entre les concentrations maximales et résiduelles ((C_{max}-C_{min})/C_{moyen}), a été respectivement de 0,58 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 4,6 mg/24 h, 0,77 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h et 0,72 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 13,3 mg/24 h, ce qui démontre une fluctuation beaucoup moins importante entre les concentrations résiduelles et maximales qu'avec la formulation orale (IF = 3,96 [6 mg/jour] et 4,15 [12 mg/jour]).

La dose de rivastigmine libérée par le dispositif transdermique sur 24 heures (mg/24 h) ne peut directement être égalée à la quantité (mg) de rivastigmine contenue dans la gélule en ce qui concerne la concentration plasmatique sur 24 heures.

Après une dose unique, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine (normalisés à la dose/kg de poids corporel) a été de 43% (C_{max}) et 49% (ASC_{0-24h}) avec l'administration transdermique, *versus* 74% et 103% respectivement avec la forme orale. Dans une étude à l'état d'équilibre menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la variabilité interindividuelle a été de 45% (C_{max}) et 43% (ASC_{0-24h}) au maximum après l'utilisation du dispositif transdermique et 71% et 73% respectivement après l'administration de la forme orale.

Il a été observé une relation entre l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (rivastigmine et son métabolite NAP226-90) et le poids corporel chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Par rapport à un patient pesant 65 kg, les concentrations de rivastigmine à l'état d'équilibre chez un patient de 35 kg sont multipliées par deux environ, alors que chez un patient pesant 100 kg, elles seront divisées par deux environ. En raison de l'effet du poids sur l'exposition au médicament, une prudence particulière s'impose pendant la période d'augmentation de posologie chez les patients d'un poids très faible (voir rubrique 4.4).

L'exposition (ASC_{∞}) à la rivastigmine (et à son métabolite NAP226-90) a été plus élevée lorsque le dispositif transdermique était appliqué sur le haut du dos, la poitrine ou le haut du bras, et environ 20 à 30% plus faible lorsqu'il était appliqué sur l'abdomen ou la cuisse.

Il n'a pas été observé d'accumulation plasmatique significative de la rivastigmine ou de son métabolite NAP226-90 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à l'exception des concentrations plasmatiques qui ont été plus élevées le deuxième jour de traitement par le dispositif transdermique que le premier jour.

Distribution

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

Biotransformation

La rivastigmine est fortement et rapidement métabolisée ; la demi-vie d'élimination apparente dans le plasma est d'environ 3,4 heures après le retrait du dispositif transdermique. L'élimination est limitée par la vitesse d'absorption (phénomène de « flip-flop »), ce qui explique le $t_{1/2}$ plus long observé avec le dispositif transdermique (3,4 h) par rapport à une administration orale ou intraveineuse (1,4 à 1,7 h). La

rivastigmine est métabolisée essentiellement par hydrolyse en son métabolite NAP226-90 par l'acétylcholinestérase. *In vitro*, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minime 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 principales isoenzymes du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est d'environ 130 litres/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et elle n'est plus que de 70 litres/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg, ce qui concorde avec sa pharmacocinétique surproportionnelle non linéaire due à la saturation de son élimination.

Le rapport des ASC_{∞} métabolite/molécule mère est d'environ 0,7 après l'application du dispositif transdermique *versus* 3,5 après l'administration orale, ce qui indique un métabolisme beaucoup plus faible après l'administration dermique qu'après l'administration orale. La quantité de NAP226-90 formée après l'application du dispositif transdermique est plus faible, probablement du fait de l'absence de métabolisme présystémique (métabolisme de premier passage hépatique), contrairement à l'administration orale.

Élimination

La rivastigmine inchangée est retrouvée sous forme de traces dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites après l'application du dispositif transdermique. Après administration orale de ^{14}C-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.

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.

Populations particulières

Personnes âgées
L'âge n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon.

Insuffisance hépatique
Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques d'Exelon chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Après administration orale chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la C_{max} de la rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée.

Après une dose unique de 3 mg ou 6 mg par voie orale, la clairance orale moyenne de rivastigmine était approximativement de 46 à 63% plus basse chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (n=10, score de Child-Pugh de 5 à 12, prouvé par biopsie) que chez les sujets sains (n=10).

Insuffisance rénale
Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques d'Exelon chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Sur la base d'une analyse de la population, la clairance de la créatinine n'a montré aucun effet évident sur les concentrations à l'état d'équilibre de la rivastigmine ou de ses métabolites. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir section 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à doses orales et topiques répétées réalisées chez la souris, le rat, le chien et le mini-porc ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Dans les études animales, l'administration orale et topique a été limitée 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 représentant 10^4 fois l'exposition clinique attendue. 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 signe de carcinogénicité n'a été mis en évidence dans les études à doses orales et topiques chez la souris et dans une étude à doses orales chez le rat à la dose maximale tolérée. L'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites a été à peu près équivalente à celle observée chez l'homme aux doses maximales de rivastigmine sous forme de gélules et de dispositifs transdermiques.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rattes 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 géneration parent ou chez la progéniture des parents. Il n'a pas été mené d'études dermatologiques spécifiques chez les animaux gravides.

Les dispositifs transdermiques de rivastigmine n'ont pas induit de phototoxicité et sont considérés comme non allergènes. Dans d'autres études de toxicité dermique, il a été observé un léger effet irritant sur la peau des animaux de laboratoire, y compris des témoins. Cela pourrait indiquer que les dispositifs transdermiques d'Exelon peuvent induire un érythème léger chez les patients.

Un léger potentiel d'irritation de l'oeil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin. Les patients et/ou les aidants doivent donc éviter de se toucher les yeux après avoir manipulé le dispositif transdermique (voir rubrique 4.4).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche support
Film de téréphthalate de polyéthylène laqué

Matrice délivrant le produit :
Alpha-tocophérol
Poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle)
Copolymère acrylique

Matrice adhésive
Alpha-tocophérol
Huile de silicone
Diméticone

Membrane libératrice
Film de polyester recouvert de fluoropolymère

6.2 Incompatibilités

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du dispositif transdermique, aucune crème, lotion ou poudre ne doit être appliquée sur la zone cutanée où le médicament est collé.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Le dispositif transdermique doit être conservé dans le sachet jusqu'à son utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Exelon 9 mg/5 cm^2, 18 mg/10 cm^2 et 27 mg/15 cm^2 dispositifs transdermiques sont conditionnés individuellement dans des sachets de sécurité enfant, thermosoudés composés d'un matériau multilaminé papier/polyéthylènetéréphthalate/aluminum/polyacrylnitrile (PAN) (papier/PET/alu/PAN) ou dans des sachets de sécurité enfant, thermosoudés composés d'un composite laminé multicouches de papier/polyéthylène téréphthalate/polyéthylène/aluminum/polyamide (papier/PET/PE/alu/PA).

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7, 30 ou 42 sachets et en conditionnements multiples contenant 60, 84 ou 90 sachets.

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7, 30 ou 42 sachets et en conditionnements multiples contenant 60, 84 ou 90 sachets.

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7 ou 30 sachets et en conditionnements multiples contenant 60 ou 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les dispositifs transdermiques usagés doivent être pliés en deux, face adhésive à l'intérieur, replacés dans le sachet d'origine et éliminés en toute sécurité et hors de la portée et de la vue des enfants. Tous les dispositifs transdermiques usagés ou inutilisés doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur ou rapportés à la pharmacie.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

EU/1/98/066/019-022
EU/1/98/066/031-032
EU/1/98/066/035-038
EU/1/98/066/047-048

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

EU/1/98/066/023-026
EU/1/98/066/033-034
EU/1/98/066/039-042
EU/1/98/066/049-050

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

EU/1/98/066/027-030
EU/1/98/066/043-046

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

Date de première autorisation : 12 Mai 1998
Date du dernier renouvellement : 20 Mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Gélule
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Solution buvable
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Dispositif transdermique
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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 DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 et ses actualisations publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'Autorité Nationale Compétente du matériel d'éducation avant la commercialisation dans chaque Etat Membre.

Après discussion et accord avec les Autorités Nationales Compétentes de chaque Etat Membre dans lequel Exelon dispositif transdermique est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire Exelon dispositif transdermique aient à leur disposition un kit d'information contenant les éléments suivants :
- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Carte-patient
- Instructions à fournir aux patients et personnes aidantes pour la carte-patient

La carte-patient devra contenir les messages clés suivants :
- Retirez le dispositif transdermique précédent avant d'appliquer UN nouveau dispositif.
- Un seul dispositif transdermique par jour.
- Ne découpez pas le dispositif transdermique en morceaux.
- Appuyez fermement sur le dispositif transdermique avec la paume de la main pendant au moins 30 secondes.
- Comment utiliser la carte-patient pour enregistrer l'application du dispositif transdermique et le retrait.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 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

28 gélules
56 gélules
112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/001	28 gélules
EU/1/98/066/002	56 gélules
EU/1/98/066/003	112 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 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
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 1,5 mg gélules
rivastigmine

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 3,0 mg gélules
rivastigmine

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

1 gélule contient 3,0 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

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/004	28 gélules
EU/1/98/066/005	56 gélules
EU/1/98/066/006	112 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 3,0 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 3,0 mg gélules
rivastigmine

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 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

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/007	28 gélules
EU/1/98/066/008	56 gélules
EU/1/98/066/009	112 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 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
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 4,5 mg gélules
rivastigmine

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 6,0 mg gélules
rivastigmine

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

1 gélule contient 6,0 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

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/010	28 gélules
EU/1/98/066/011	56 gélules
EU/1/98/066/012	112 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 6,0 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 6,0 mg gélules
rivastigmine

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETAGE DE LA BOITE ET DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 2 mg/ml solution buvable
rivastigmine

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

Chaque ml contient 2 mg de rivastigmine présent sous forme d'hydrogénotartrate de rivastigmine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : benzoate de sodium (E211), acide citrique, citrate de sodium, colorant jaune de quinoléine hydrosoluble (E104) et eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

50 ml
120 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Utiliser Exelon solution buvable dans le mois suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/018 50 ml
EU/1/98/066/013 120 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 2 mg/ml [uniquement pour la boîte]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine et libère 4,6 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 dispositifs transdermiques
30 dispositifs transdermiques
42 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/019	7 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/020	30 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/031	42 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/035	7 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/036	30 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/047	42 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine et libère 4,6 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 dispositifs transdermiques. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
42 dispositifs transdermiques. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/021	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/022	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/032	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/037	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/038	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/048	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine et libère 4,6 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 60 (2 boîtes de 30) dispositifs transdermiques.
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) dispositifs transdermiques.
Conditionnement multiple : 84 (2 boîtes de 42) dispositifs transdermiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/021	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/022	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/032	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/037	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/038	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/048	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 4,6 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dispositif transdermique par sachet

6. AUTRE

Appliquer un dispositif transdermique par jour. Enlever le dispositif transdermique précédent avant d'en appliquer UN nouveau.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MEÉDICAMENT

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine et libère 9,5 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 dispositifs transdermiques
30 dispositifs transdermiques
42 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/023	7 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/024	30 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/033	42 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/039	7 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/040	30 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/049	42 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine et libère 9,5 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 dispositifs transdermiques. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
42 dispositifs transdermiques. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/025	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/026	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/034	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/041	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/042	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/050	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine et libère 9,5 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 60 (2 boîtes de 30) dispositifs transdermiques.
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) dispositifs transdermiques.
Conditionnement multiple : 84 (2 boîtes de 42) dispositifs transdermiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/025	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/026	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/034	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/041	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/042	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/050	84 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 9,5 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dispositif transdermique par sachet

6. AUTRE

Appliquer un dispositif transdermique par jour. Enlever le dispositif transdermique précédent avant d'en appliquer UN nouveau.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine et libère 13,3 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 dispositifs transdermiques
30 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/027	7 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/028	30 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/043	7 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/044	30 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine et libère 13,3 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 dispositifs transdermiques. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/029	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/030	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/045	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/046	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine et libère 13,3 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 60 (2 boîtes de 30) dispositifs transdermiques.
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) dispositifs transdermiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/98/066/029	60 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/030	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/066/045	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/066/046	90 dispositifs transdermiques (sachet: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exelon 13,3 mg/24 h

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dispositif transdermique par sachet

6. AUTRE

Appliquer un dispositif transdermique par jour. Enlever le dispositif transdermique précédent avant d'en appliquer UN nouveau.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Exelon 1,5 mg gélules
Exelon 3,0 mg gélules
Exelon 4,5 mg gélules
Exelon 6,0 mg gélules
rivastigmine

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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, 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, 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 Exelon et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exelon
3. Comment prendre Exelon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Exelon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Exelon et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Exelon est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence liée à la maladie de Parkinson, la disparition de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau entraîne des taux faibles du neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en bloquant les enzymes responsables de la destruction de l'acétylcholine : l'acétylcholinestérase et la butylcholinestérase. En bloquant ces enzymes, Exelon permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau, contribuant ainsi à diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer et ceux de la démence liée à la maladie de Parkinson.

Exelon est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, une maladie du cerveau qui affecte progressivement la mémoire, la capacité intellectuelle et le comportement. Les gélules et la solution buvable peuvent également être utilisées pour le traitement de la démence chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exelon

Ne prenez jamais Exelon
- si vous êtes allergique à la rivastigmine (substance active d'Exelon) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- 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 Exelon.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Exelon :
- si vous avez, ou avez eu une maladie du cœur telle que des battements du cœur irréguliers ou lents, une prolongation de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, ou si vous avez des taux sanguins de potassium ou magnésium faibles.
- 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 Exelon pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Enfants et adolescents
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

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

Exelon ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets similaires. Exelon 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).

Exelon 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 entrainer des problèmes tels que raideur des membres et tremblements des mains.

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

Prudence lorsqu'Exelon 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 entrainer des problèmes tels qu'un ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) pouvant amener à un évanouissement ou une perte de conscience.

Prudence lorsqu'Exelon est pris en association avec d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur votre rythme cardiaque ou sur le système électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

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

Si vous êtes enceinte, les bénéfices de l'utilisation d'Exelon doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour votre enfant à naître. Exelon ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Exelon.

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. Exelon 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 prendre Exelon

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

Comment débuter le traitement
Votre médecin vous dira quelle dose d'Exelon 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 élévée qui devrait être prise est de 6,0 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 Exelon 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 Exelon.
- Si vous voulez que le traitement soit efficace, prenez Exelon tous les jours.
- Prenez Exelon 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 d'Exelon que vous n'auriez dû
Si vous vous rendez compte que vous avez, par erreur, pris plus d'Exelon qu'il ne vous en a été prescrit, 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 Exelon
Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose d'Exelon, 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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament 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'habituera au médicament.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 patient 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 1 patient 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
- Somnolence

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Dépression
- Difficulté à s'endormir
- Evanouissement ou chute accidentelle
- Altération de la fonction du foie

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- Douleurs dans la poitrine
- Eruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives
- Ulcères gastro-intestinaux

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
- Augmentation de la pression 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 (fréquence ne pouvant être estimée sur la base 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'impatience
- Battements du cœur irréguliers
- Syndrome de Pise ou Syndrome de la tour de Pise (un trouble caractérisé par une contraction musculaire involontaire accompagnée d'une inclinaison anormale du corps et de la tête d'un côté)

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 de 1 patient sur 10)
- Tremblements
- Chute accidentelle

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient 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
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Dépression
- Augmentation de la pression artérielle

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements
- Pression artérielle basse

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
- Syndrome de Pise ou Syndrome de la tour de Pise (un trouble caractérisé par une contraction musculaire involontaire accompagnée d'une inclinaison anormale du corps et de la tête d'un côté)
- Eruptions cutanées

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

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- Fièvre
- Confusion sévère
- Incontinence urinaire (incapacité à retenir l'urine)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Hyperactivité (haut niveau d'activité, impatience)

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
- Réaction allergique au niveau du site d'application, par exemple vésicules ou inflammation cutanée

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

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Exelon

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°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 Exelon
- La substance active est l'hydrogénotartrate de rivastigmine.
- Les autres composants sont l'hypromellose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline, la silice colloïdale anhydre, la gélatine, l'oxyde de fer jaune (E172), l'oxyde de fer rouge (E172), le dioxyde de titane (E171) et la laque.

Chaque gélule d'Exelon 1,5 mg contient 1,5 mg de rivastigmine.
Chaque gélule d'Exelon 3,0 mg contient 3,0 mg de rivastigmine.
Chaque gélule d'Exelon 4,5 mg contient 4,5 mg de rivastigmine.
Chaque gélule d'Exelon 6,0 mg contient 6,0 mg de rivastigmine.

Comment se présente Exelon et contenu de l'emballage extérieur
- Les gélules d'Exelon 1,5 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête jaune et un corps jaune, avec une impression rouge « EXELON 1,5 mg » sur le corps.
- Les gélules d'Exelon 3,0 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête orange et un corps orange, avec une impression rouge « EXELON 3 mg » sur le corps.
- Les gélules d'Exelon 4,5 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête rouge et un corps rouge, avec une impression blanche « EXELON 4,5 mg » sur le corps.
- Les gélules d'Exelon 6,0 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête rouge et un corps orange, avec une impression rouge « EXELON 6 mg » sur le corps.

Les gélules sont conditionnées en plaquettes disponibles en 3 conditionnements différents (28, 56 ou 112 gélules) mais tous peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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 22 375 4888

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

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Notice : Information de l'utilisateur

Exelon 2 mg/ml solution buvable
rivastigmine

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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, 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, 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 Exelon et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exelon
3. Comment prendre Exelon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Exelon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Exelon et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Exelon est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence liée à la maladie de Parkinson, la disparition de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau entraîne des taux faibles du neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en bloquant les enzymes responsables de la destruction de l'acétylcholine : l'acétylcholinestérase et la butylcholinestérase. En bloquant ces enzymes, Exelon permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau, contribuant ainsi à diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer et ceux de la démence liée à la maladie de Parkinson.

Exelon est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, une maladie du cerveau qui affecte progressivement la mémoire, la capacité intellectuelle et le comportement. Les gélules et la solution buvable peuvent également être utilisées pour le traitement de la démence chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exelon

Ne prenez jamais Exelon
- si vous êtes allergique à la rivastigmine (substance active d'Exelon) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- 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 Exelon.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Exelon :

- si vous avez, ou avez eu une maladie du cœur telle que des battements du cœur irréguliers ou lents, une prolongation de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, ou si vous avez des taux sanguins de potassium ou magnésium faibles.
- 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 Exelon pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Enfants et adolescents
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

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

Exelon ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets similaires. Exelon 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).

Exelon 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 entrainer des problèmes tels que raideur des membres et tremblements des mains.

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

Prudence lorsqu'Exelon 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 entrainer des problèmes tels qu'un ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) pouvant amener à un évanouissement ou une perte de conscience.

Prudence lorsqu'Exelon est pris en association avec d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur votre rythme cardiaque ou sur le système électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

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

Si vous êtes enceinte, les bénéfices de l'utilisation d'Exelon doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour votre enfant à naître. Exelon ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Exelon.

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. Exelon 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.

Exelon contient du benzoate de sodium (E211) et du sodium
Le benzoate de sodium (E211) est l'un des excipients d'Exelon solution buvable. L'acide benzoïque est un irritant léger de la peau, des yeux et des muqueuses. Ce médicament contient 3 mg de benzoate de sodium (E211) par solution buvable de 3 ml.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Exelon

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

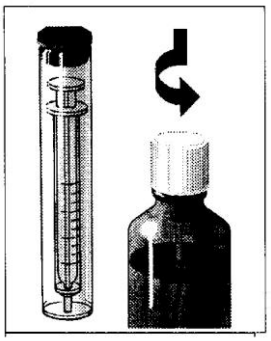
Comment débuter le traitement
Votre médecin vous dira quelle dose d'Exelon vous devez prendre.
- Le traitement débute habituellement à de faibles doses.
- Votre médecin augmentera progressivement la dose en fonction de votre réponse au traitement.
- La dose la plus élevée qui devrait être prise est de 6,0 mg deux fois par jour.

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

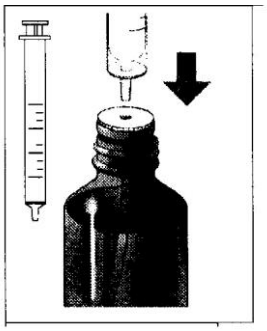
Si vous n'avez pas pris Exelon pendant plus de trois jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Prise du traitement
- Avertissez votre entourage que vous prenez Exelon.
- Si vous voulez que le traitement soit efficace, prenez Exelon tous les jours.
- Prenez Exelon deux fois par jour, le matin et le soir, avec les aliments.

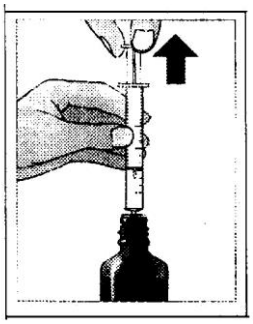
Comment utiliser ce médicament



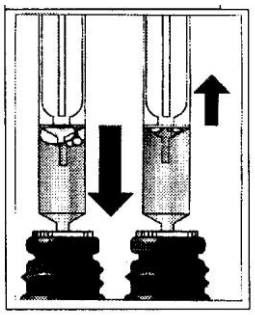
1. Préparation du flacon et de la seringue doseuse
    - Retirez la seringue doseuse de son étui protecteur.
    - Pour ouvrir le flacon, tourner le bouchon de sécurité-enfant tout en l'enfonçant.



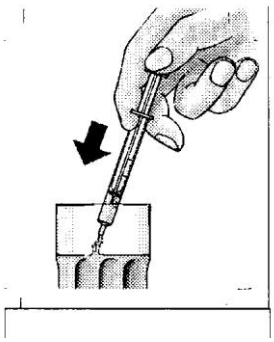
2. Fixation de la seringue au flacon
    - Introduire l'extrémité de la seringue doseuse dans l'orifice au centre du bouchon blanc.



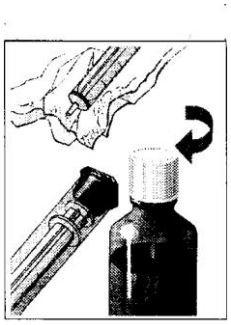
3. Remplissage de la seringue
    - Tirez le piston vers le haut jusqu'à atteindre la marque correspondant à la dose que le médecin vous a prescrit.



4. Elimination des bulles
    - Poussez le piston vers le bas et le tirer vers le haut plusieurs fois pour éliminer les grosses bulles d'air.
    - La présence de quelques petites bulles n'a pas d'importance et n'aura aucune influence sur la dose.
    - Vérifiez que la dose est toujours correcte.
    - Puis, enlevez la seringue du flacon.



5. Prise du traitement
    - Avalez directement votre traitement à partir de la seringue doseuse.
    - Vous pouvez également diluer votre traitement dans une petite quantité d'eau. Mélangez et buvez tout le mélange.



6. Après l'utilisation de la seringue doseuse
    - Essuyez l'extérieur de la seringue avec un tissu propre.
    - Puis, remettez la seringue dans son étui protecteur.
    - Remettez le bouchon de sécurité-enfant sur le flacon pour le refermer.

Si vous avez pris plus d'Exelon que vous n'auriez dû
Si vous vous rendez compte que vous avez, par erreur, pris plus d'Exelon qu'il ne vous en a été prescrit, 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 Exelon
Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose d'Exelon, 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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament 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'habituera au médicament.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 patient 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 1 patient 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
- Somnolence

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Dépression
- Difficulté à s'endormir
- Evanouissement ou chute accidentelle
- Altération de la fonction du foie

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- Douleurs dans la poitrine
- Eruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives
- Ulcères gastro-intestinaux

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
- Augmentation de la pression 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 (fréquence ne pouvant être estimée sur la base 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'impatience
- Battements du cœur irréguliers
- Syndrome de Pise ou Syndrome de la tour de Pise (un trouble caractérisé par une contraction musculaire involontaire accompagnée d'une inclinaison anormale du corps et de la tête d'un côté)

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 de 1 patient sur 10)
- Tremblements

- Chute accidentelle

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient 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
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)

- Dépression
- Augmentation de la pression artérielle

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements
- Pression artérielle basse

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
- Syndrome de Pise ou Syndrome de la tour de Pise (un trouble caractérisé par une contraction musculaire involontaire accompagnée d'une inclinaison anormale du corps et de la tête d'un côté)
- Eruptions cutanées

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec les dispositifs transdermiques d'Exelon et peuvent se produire avec la solution buvable :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- Fièvre
- Confusion sévère
- Incontinence urinaire (incapacité à retenir l'urine)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Hyperactivité (haut niveau d'activité, impatience)

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
- Réaction allergique au niveau du site d'application, par exemple vésicules ou inflammation cutanée

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

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Exelon

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
- Conserver en position verticale.
- Utiliser Exelon solution buvable dans le mois suivant l'ouverture du flacon.
- 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 Exelon
- La substance active est l'hydrogénotartrate de rivastigmine. Chaque ml contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 2,0 mg de rivastigmine base.
- Les autres composants sont : benzoate de sodium (E211), acide citrique, citrate de sodium, colorant jaune de quinoléine hydrosoluble (E104) et eau purifiée.

Comment se présente Exelon et contenu de l'emballage extérieur
Exelon solution buvable se présente sous la forme de 50 ml ou 120 ml de solution limpide, jaune (2,0 mg de base/ml) dans un flacon en verre brun avec un couvercle de sécurité pour les enfants, un joint-mousse d'étanchéité, un tube plongeur et un bouchon de prélèvement. La solution buvable est conditionnée avec une seringue doseuse pour prises orales dans un étui plastique tubulaire.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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 22 375 4888

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

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Notice : Information de l'utilisateur

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

Veuillez 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, 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, 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 Exelon et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Exelon
3. Comment utiliser Exelon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Exelon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Exelon et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Exelon est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la disparition de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau entraîne des taux faibles du neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en bloquant les enzymes responsables de la destruction de l'acétylcholine : l'acétylcholinestérase et la butylcholinestérase. En bloquant ces enzymes, Exelon permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau, contribuant ainsi à diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Exelon est utilisé dans le traitement des patients adultes atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, une maladie du cerveau qui affecte progressivement la mémoire, la capacité intellectuelle et le comportement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Exelon

N'utilisez jamais Exelon
- si vous êtes allergique à la rivastigmine (substance active d'Exelon) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réaction allergique à un médicament du même type (les dérivés du carbamate).
- 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.

Dans ces cas, parlez-en à votre médecin et n'utilisez pas les dispositifs transdermiques d'Exelon.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Exelon
- si vous avez, ou avez eu, une maladie du cœur telle que des battements du cœur irréguliers ou lents, une prolongation de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, ou si vous avez des taux sanguins de potassium ou magnésium faibles.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère de l'estomac actif.
- 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 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 vous souffrez d'une maladie du foie.

Dans ces cas, votre médecin vous surveillera plus étroitement pendant que vous utilisez ce médicament.

Si vous n'avez pas utilisé de dispositif transdermique pendant plus de trois jours, n'appliquez pas le prochain avant d'avoir consulté votre médecin.

Enfants et adolescents
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

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

Exelon peut interférer avec des médicaments anticholinergiques dont certains sont des médicaments utilisés pour soulager des crampes d'estomac ou des spasmes (par exemple la dicyclomine), traiter une maladie de Parkinson (par exemple l'amantadine) ou prévenir le mal des transports (par exemple la diphénhydramine, la scopolamine ou la méclizine).

Exelon dispositif transdermique 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 entrainer des problèmes tels que raideur des membres et tremblements des mains.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale alors que vous utilisez Exelon, vous devez en informer votre médecin car il peut augmenter les effets de certains relaxants musculaires durant l'anesthésie.

Prudence lorsqu'Exelon dispositif transdermique 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 entrainer des problèmes tels qu'un ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) pouvant amener à un évanouissement ou une perte de conscience.

Prudence lorsqu'Exelon est pris en association avec d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur votre rythme cardiaque ou sur le système électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

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

Si vous êtes enceinte, les bénéfices de l'utilisation d'Exelon doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour votre enfant à naître. Exelon 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 d'Exelon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Votre médecin vous dira si votre maladie vous permet de conduire des véhicules et d'utiliser des machines en toute sécurité. Les dispositifs transdermiques d'Exelon sont susceptibles de provoquer des étourdissements et une confusion sévère. Si vous remarquez de tels effets, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines ou effectuer d'autres tâches qui nécessitent de la vigilance.

3. Comment utiliser Exelon

Veillez à toujours utiliser les dispositifs transdermiques d'Exelon en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

IMPORTANT :
- **Retirez le dispositif transdermique précédent avant d'appliquer UN nouveau dispositif.**
- **Un seul dispositif transdermique par jour.**
- **Ne découpez pas le dispositif transdermique en morceaux.**
- **Appuyez fermement sur le dispositif transdermique avec la paume de la main pendant au moins 30 secondes.**

Début du traitement
Votre médecin vous dira quel est le dosage d'Exelon dispositif transdermique qui vous convient.
- En général, le traitement débute avec Exelon 4,6 mg/24 h.
- La dose quotidienne habituelle recommandée est Exelon 9,5 mg/24 h. Si elle est bien tolérée, le médecin peut envisager d'augmenter la dose à 13,3 mg/24 h.
- Utilisez un seul dispositif transdermique Exelon à la fois et remplacez le dispositif transdermique par un nouveau après 24 heures.

Pendant le traitement, votre médecin pourra ajuster la dose pour qu'elle soit adaptée à vos besoins individuels.

Si vous n'avez pas utilisé de dispositif depuis plus de trois jours, n'appliquez pas le prochain dispositif transdermique avant d'avoir consulté votre médecin. Le traitement avec le dispositif transdermique peut être repris à la même dose s'il n'est pas arrêté plus de trois jours. Dans le cas contraire, votre médecin recommencera votre traitement avec Exelon 4,6 mg/24 h.

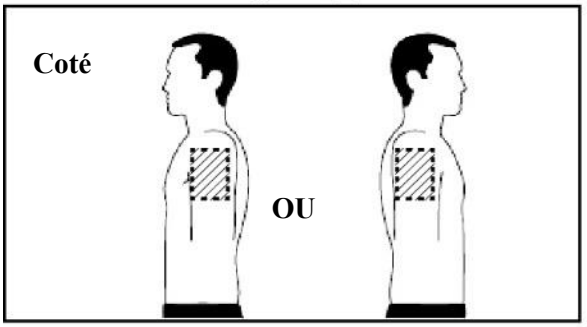
Exelon peut être utilisé avec la nourriture, les boissons et l'alcool.

Où appliquer votre dispositif transdermique d'Exelon
- Avant d'appliquer le dispositif transdermique, assurez-vous que votre peau est propre et sèche, et sans poils, qu'aucune poudre, huile, crème hydratante ou lotion qui pourrait empêcher le dispositif transdermique d'adhérer correctement sur la peau n'a été appliquée, que votre peau ne présente pas de coupure, d'éruption et/ou d'irritation.
- **Enlevez minutieusement le dispositif transdermique précédent avant d'en appliquer un nouveau.** Le fait d'avoir plusieurs dispositifs transdermiques collés sur votre corps peut vous exposer à une quantité trop importante de ce médicament, ce qui peut potentiellement être dangereux.

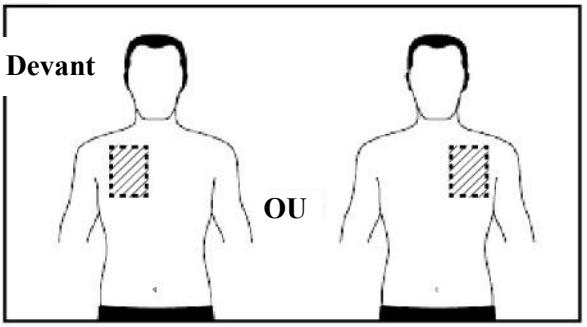
- Appliquez **UN SEUL** dispositif transdermique **par jour** sur **UNE SEULE** des zones possibles montrées sur les diagrammes suivants :
  - le haut du bras gauche **ou** le haut du bras droit
  - le haut gauche de la poitrine **ou** le haut droit de la poitrine **(évitez de l'appliquer sur les seins)**
  - le haut gauche du dos **ou** le haut droit du dos
  - le bas gauche du dos **ou** le bas droit du dos

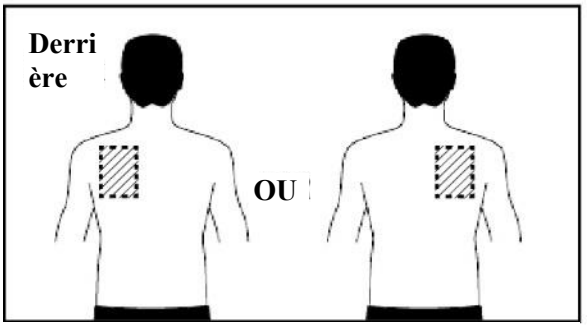
Toutes les 24 heures retirez le dispositif transdermique précédent avant d'appliquer UN nouveau dispositif sur UNE SEULE des zones possibles suivantes

Bras supérieur gauche ou droit

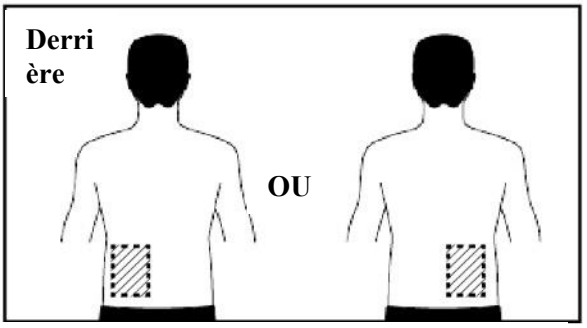


Côté gauche ou droit de la poitrine





Partie supérieure gauche ou droite du dos

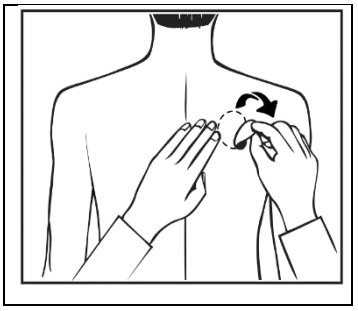


Partie inférieure gauche ou droite du dos

Lors du remplacement du dispositif transdermique, vous devez retirer le dispositif de la veille avant d'appliquer le nouveau dispositif à un endroit différent à chaque fois (par exemple sur le côté droit du corps un jour, puis sur le côté gauche le lendemain, et sur le haut du corps un jour, puis sur le bas du corps le lendemain). N'appliquez pas un nouveau dispositif transdermique 2 fois sur la même zone de la peau pendant 14 jours.

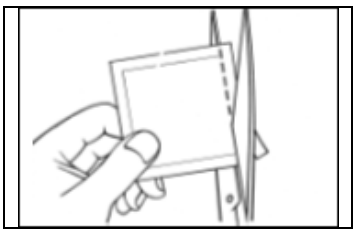
Comment appliquer votre dispositif transdermique d'Exelon
Les dispositifs d'Exelon sont des dispositifs en plastique minces, opaques qui se collent sur la peau. Chaque dispositif transdermique est présenté dans un sachet scellé qui le protège jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'appliquer. Vous ne devez ouvrir le sachet ou retirer le dispositif transdermique que juste avant l'application.

Retirez avec précaution le dispositif transdermique existant avant d'appliquer un nouveau dispositif.

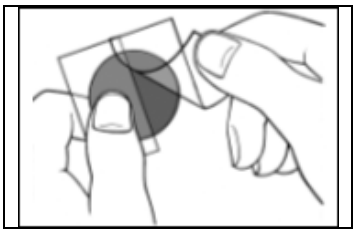


Pour les patients commençant le traitement pour la première fois et pour les patients recommençant Exelon après un arrêt de traitement, allez directement à la deuxième image.

- Chaque dispositif transdermique est scellé dans son propre sachet protecteur. Le sachet ne doit être ouvert que juste avant d'appliquer le dispositif transdermique.
  Découpez le sachet le long de la ligne pointillée avec des ciseaux et sortez le dispositif du sachet.



- Une pellicule protectrice recouvre la face adhésive du dispositif transdermique.
  Décollez un côté de la pellicule protectrice ; ne touchez pas la partie adhésive du dispositif transdermique avec les doigts.



- Posez la face adhésive du dispositif transdermique sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, puis décollez le second côté de la pellicule protectrice.

- Appuyez ensuite fermement sur le dispositif transdermique avec la paume de la main pendant au moins 30 secondes pour que les bords adhèrent bien.

Si cela vous aide, vous pouvez par exemple écrire le jour de la semaine sur le dispositif transdermique avec un stylo à bille fin.

Le dispositif transdermique doit être porté en permanence jusqu'au moment de le remplacer par un dispositif neuf. Vous pouvez essayer différents endroits lorsque vous appliquez un nouveau dispositif transdermique, pour trouver ceux qui sont le plus confortables pour vous et où les vêtements ne frottent pas sur le dispositif.

Comment retirer votre dispositif transdermique d'Exelon
Tirez doucement sur un bord du dispositif transdermique pour le décoller lentement de la peau. Dans le cas où un résidu d'adhésif reste sur votre peau, mouillez doucement la zone avec de l'eau chaude et du savon doux ou utilisez une huile pour bébé pour l'enlever. L'alcool ou un autre dissolvant liquide (dissolvant à ongles ou autres solvants) ne doivent pas être utilisés.

Vous devez vous laver les mains avec de l'eau et du savon après avoir retiré le dispositif transdermique. En cas de contact avec les yeux ou si les yeux deviennent rouges après manipulation du dispositif transdermique, rincez immédiatement avec beaucoup d'eau et consultez votre médecin si les symptômes persistent.

Pouvez-vous prendre un bain, nager ou vous mettre au soleil lorsque vous portez votre dispositif transdermique d'Exelon ?
- Les bains, la natation ou les douches n'altèrent pas le dispositif transdermique. Vérifiez que le dispositif transdermique ne s'est pas décollé pendant ces activités.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être exposé pendant une longue période à une source de chaleur externe (ex : soleil excessif, sauna, solarium).

Que faut-il faire si votre dispositif transdermique se détache
Si le dispositif transdermique s'est détaché, appliquez-en un nouveau pendant le reste de la journée, puis remplacez-le au moment habituel le lendemain.

Quand faut-il appliquer votre dispositif transdermique d'Exelon et pendant combien de temps
- Pour que le traitement soit bénéfique, vous devez appliquer un nouveau dispositif transdermique chaque jour, de préférence au même moment de la journée.
- Utilisez un seul dispositif transdermique Exelon à la fois et remplacez le dispositif transdermique par un nouveau après 24 heures.

Si vous avez utilisé plus d'Exelon que vous n'auriez dû
Si vous appliquez par erreur plus d'un seul dispositif transdermique, retirez tous les dispositifs collés sur votre peau et prévenez votre médecin que vous avez appliqué accidentellement plus d'un seul dispositif transdermique. Vous pouvez nécessiter une surveillance médicale. Certaines personnes qui ont pris accidentellement trop d'Exelon ont eu mal au cœur (nausées), des vomissements, des diarrhées, une augmentation de la tension artérielle et des hallucinations. Un ralentissement du rythme cardiaque et un évanouissement peuvent également se produire.

Si vous oubliez d'utiliser Exelon
Si vous vous rendez compte que vous avez oublié d'appliquer un dispositif transdermique, appliquez-en un immédiatement. Vous pourrez appliquer le prochain dispositif au moment habituel le lendemain. N'appliquez pas deux dispositifs transdermiques pour compenser le dispositif transdermique que vous avez oublié d'utiliser.

Si vous arrêtez d'utiliser Exelon
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous arrêtez d'utiliser le dispositif transdermique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, les dispositifs transdermiques d'Exelon peuvent 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 au début du 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'habituera au médicament.

Retirez immédiatement le dispositif transdermique et prévenez immédiatement votre médecin, si vous constatez l'un des effets indésirables suivants pouvant devenir grave :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- Perte d'appétit
- Sensation de vertige
- Sensation d'agitation
- Incontinence urinaire (incapacité à retenir l'urine)
- Infection urinaire
- Anxiété
- Dépression
- Confusion
- Maux de tête
- Evanouissement
- Troubles de l'estomac comme mal au cœur (nausées) ou vomissements, diarrhées
- Brûlures d'estomac
- Douleurs d'estomac
- Eruptions cutanées

- Réaction allergique au niveau du site d'application, par exemple vésicules ou inflammation cutanée
- Sensation de fatigue ou d'affaiblissement
- Perte de poids
- Fièvre

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Troubles du rythme cardiaque comme un ralentissement des battements du cœur
- Ulcère d'estomac
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Hyperactivité (haut niveau d'activité, impatience)
- Agressivité

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- Chute

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
- Rigidité des bras ou des jambes et tremblements des mains

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
- Les signes d'une aggravation d'une maladie de Parkinson – tels que tremblements, raideur, troubles de la marche
- Inflammation du pancréas – les signes incluent une douleur importante du haut de l'estomac, souvent accompagnée d'un mal au cœur (nausées) ou de vomissements
- Accélération ou irrégularité des battements cardiaques
- Augmentation de la pression artérielle
- Crises convulsives
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexpliquées, vomissements, fatigue et perte d'appétit)
- Modifications des tests de votre fonction hépatique
- Sensation d'impatience
- Cauchemars
- Syndrome de Pise ou Syndrome de la tour de Pise (un trouble caractérisé par une contraction musculaire involontaire accompagnée d'une inclinaison anormale du corps et de la tête d'un côté)
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Tremblements
- Somnolence
- Eruptions cutanées, démangeaisons
- Rougeur de la peau
- Ampoules

Retirez immédiatement le dispositif transdermique et prévenez immédiatement votre médecin, si vous constatez l'un de ces effets indésirables.

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec les gélules ou la solution buvable d'Exelon et peuvent se produire avec le dispositif transdermique :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- Hypersécrétion de salive
- Sensation d'impatience
- Sensation de malaise général / se sentir malade
- Tremblements
- Augmentation de la sudation

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Battements du cœur irréguliers (par exemple battements cardiaques rapides)
- Difficulté à s'endormir
- Chutes accidentelles

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- Crises convulsives
- Ulcère de l'intestin
- Douleurs dans la poitrine – probablement causées par un spasme coronaire

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
- Augmentation de la pression artérielle
- Inflammation du pancréas – les signes incluent une douleur importante du haut de l'estomac, souvent accompagnée d'un mal au cœur (nausées) ou de vomissements
- Saignements gastro-intestinaux – présence de sang dans les selles ou lors de vomissements
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Certains patients ont eu des vomissements violents qui ont pu conduire à une rupture du tube reliant la bouche à l'estomac (œsophage)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Exelon

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le sachet après EXP. La date de préremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.
- Ne pas utiliser un dispositif transdermique endommagé ou dont le sachet était ouvert.
- Après avoir retiré le dispositif transdermique, pliez-le en deux, faces adhésives à l'intérieur, et appuyez pour les faire adhérer l'une à l'autre. Remettez le dispositif transdermique usagé dans son sachet et éliminez-le en veillant à ce que les enfants ne puissent pas le manipuler. Ne touchez pas vos yeux avec vos doigts et lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après avoir retiré le dispositif transdermique. 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 Exelon
- La substance active est la rivastigmine.
  - Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique : chaque dispositif transdermique libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine.
  - Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique : chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine.

- Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique : chaque dispositif transdermique libère 13,3 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine.

- Les autres composants sont : film de téréphthalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

Comment se présente Exelon et contenu de l'emballage extérieur
Chaque dispositif transdermique se présente sous forme de dispositif transdermique mince composé de trois couches. La couche extérieure est beige et porte les mentions suivantes :
- « Exelon », « 4.6 mg/24 h » et « AMCX »,
- « Exelon », « 9.5 mg/24 h » et « BHDI »,
- « Exelon », « 13 .3 mg/24 h » et « CNFU ».

Chaque dispositif transdermique est contenu dans un sachet scellé.
Les dispositifs transdermiques d'Exelon 4,6 mg/24 h et Exelon 9,5 mg/24 h sont présentés en boîtes contenant 7, 30 ou 42 sachets et en conditionnements multiples contenant 60, 84 ou 90 sachets.
Les dispositifs transdermiques d'Exelon 13,3 mg/24 h sont présentés en boîtes contenant 7 ou 30 sachets et en conditionnements multiples contenant 60 ou 90 sachets.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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 22 375 4888

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

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu