

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 4,15 cm² contient 7,17 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositifs transdermiques rectangulaires d'environ 2,5 cm sur 1,8 cm à angles arrondis. Chaque dispositif est constitué d'un ensemble comprenant une bande anti-adhésive de séparation détachable et transparente, d'une couche active constituée d'une matrice contenant le médicament et d'une couche de support protectrice. La couche de support est transparente à translucide et porte la mention « R5 » se répétant régulièrement.

4. DONNEES 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 <i>in vivo</i> par 24 heures |
|----------------------------|---|
| Rivastigmine 4,6 mg/24 h | 4,6 mg |
| Rivastigmine 9,5 mg/24 h | 9,5 mg |
| Rivastigmine 13,3 mg/24 h* | 13,3 mg |

*l'autorisation de mise sur le marché de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24h patch transdermique n'est pas disponible pour le moment ; cependant cette présentation peut être disponible auprès d'autres titulaires d'autorisations de mise sur le marché ;

Dose initiale

Le traitement doit être instauré à la dose de 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 doit être augmentée à 9,5 mg/24 h, qui est la dose quotidienne

efficace recommandée, laquelle doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique.

Augmentation des doses

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 des gélules de rivastigmine ou une solution buvable de rivastigmine peuvent passer aux dispositifs transdermiques Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 particulières

- Population pédiatrique: il n'y a pas d'utilisation justifiée de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Patients de 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 de réactions indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.
- Insuffisance hépatique: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition au produit chez ces patients, comme observé avec les formes orales, les recommandations d'ajustement posologique, en fonction de la tolérance individuelle, doivent être étroitement suivies, puisque les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Insuffisance rénale: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition au produit, comme

observé avec les formes orales, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies, puisque les patients présentant une insuffisance rénale cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables. (voir rubrique 4.4 et 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 importantes concernant l'application des dispositifs :

- 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 (exposition excessive au soleil, sauna, solarium par exemple) pendant de longues périodes.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être découpé.

4.3 Contre-indications

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active, la rivastigmine, aux autres dérivés de carbamates ou à l'un des excipients mentionnés dans 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 Mise 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 les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 de l'importance du respect des instructions concernant l'application des dispositifs Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (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 transdermique de Rivastigmine 3M Health Care Ltd., le poids des patients doit être surveillé.

Autres réactions indésirables

Les dispositifs transdermiques de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. seront prescrits avec prudence:

- chez les patients présentant une maladie du noeud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) (voir rubrique 4.3),
- 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'applications

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Les patients et les personnes aidantes doivent en 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, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

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

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité 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 des symptômes extrapyramidaux.

Tout contact avec les yeux doit être évité après manipulation des dispositifs transdermiques de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (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..
- Insuffisance hépatique: les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubrique 4.2 et 5.2). Envisager l'utilisation des dispositifs transdermiques 4.6 mg/24 h à la fois comme dose initiale et **maximale** chez ces patients.
- Insuffisance rénale: les patients présentant une insuffisance rénale cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubrique 4.2 et 5.2). Envisager l'utilisation des dispositifs transdermiques 4.6 mg/24 h à la fois comme dose initiale et **maximale** chez ces patients.

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 de Rivastigmine 3M Health Care Ltd..

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, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément avec d'autres cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques.

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 antiémétiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les bêtabloquants, 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle.

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 délire. 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 tolérance

Les réactions cutanées au site d'application (habituellement érythème léger à modéré au site d'application), sont les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation de dispositifs transdermiques de rivastigmine. 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau de la liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables décrits chez 854 patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 après commercialisation.

Tableau 1

| | |
|---|---|
| Infections et infestations | |
| Fréquent | Infection urinaire |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Fréquent | Anorexie, diminution de l'appétit |
| Peu fréquent | Déshydratation |
| Affections psychiatriques | |
| Fréquent | Anxiété, dépression, état confusionnel, agitation |
| Peu fréquent | Agressivité |
| Inconnue | Hallucinations, agitation |
| Affections du système nerveux | |
| Fréquent | Céphalée, syncope, sensations vertigineuses |
| Peu fréquent | Hyperactivité psychomotrice |
| Très rare | Symptômes extrapyramidaux |

| | |
|--|---|
| Inconnu | Aggravation de la maladie de Parkinson, convulsions |
| Troubles cardiaques | |
| Peu fréquent | Bradycardie |
| Inconnue | Bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie, maladie du sinus |
| Troubles vasculaires | |
| Inconnue | Hypertension |
| Troubles gastro-intestinaux | |
| Fréquent | Nausées, vomissement, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales |
| Peu fréquent | Ulcère gastrique |
| Inconnue | Pancréatite |
| Troubles hépatobiliaires | |
| Inconnue | Hépatite, élévation des enzymes hépatiques |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Rash |
| Indéterminé | Prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique, réactions d'hypersensibilité cutanée disséminée |
| Troubles rénaux et urinaires | |
| Fréquent | Incontinence urinaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Fréquent | Réactions cutanées au site d'application (par exemple érythème au site d'application, prurit, œdème, dermatite, irritation cutanée), état asthénique (par exemple fatigue, asthénie), pyrexie, perte de poids |
| Rare | Chute |

Description des réactions indésirables

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 des insuffisances cardiaques a été plus élevée qu'avec une dose de 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 de rivastigmine 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 contenant de la rivastigmine et n'ont pas été décrits dans les études cliniques avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine: somnolence, malaise, tremblements, confusion, augmentation de la sudation (fréquent); ulcères duodénaux, angine de poitrine (rare); hémorragie gastro-intestinale (très rare) et quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (indéterminée).

Irritation cutanée

Dans une étude clinique en double aveugle de 24 semaines contrôlée *versus* placebo, les réactions cutanées ont été évaluées lors de chaque visite à l'aide d'une échelle de cotation de l'irritation cutanée mesurant le degré d'érythème, d'œdème, de desquamation, de fissures, de prurit et de douleur/sensation de piquûre ou de brûlure au site d'application. Le symptôme le plus fréquemment observé a été un érythème, qui a disparu dans les 24 heures chez la plupart des patients. Dans l'étude en double aveugle de 24 semaines, les symptômes les plus fréquemment observés (échelle de cotation de l'irritation cutanée) avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h ont été un érythème très léger (21,8%), léger (12,5%) ou modéré (6,5%) ou un prurit très léger (11,9%), léger (7,3%) ou modéré (5,0%). Les symptômes sévères les plus fréquemment observés avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h ont été un prurit (1,7%) et un érythème (1,1%). Dans la plupart des cas, les irritations cutanées ont été limitées au site d'application et elles n'ont entraîné l'arrêt du traitement que chez 2,4% des patients du groupe recevant les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h.

Dans une étude clinique de 48 semaines contrôlée *versus* comparateur actif, les patients ou les personnes aidantes ont rapporté des cas d'irritation cutanée en tant qu'effets indésirables. Les irritations cutanées ont été le symptôme le plus fréquemment observé durant la première période de l'étude en double aveugle de 24 semaines avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 13,3 mg/24 h et les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h, avec un érythème (5,7% *versus* 4,6% respectivement) et un prurit (3,6% *versus* 2,8% respectivement) au site d'application. Le

pourcentage a diminué dans les 2 groupes de dispositifs transdermiques de rivastigmine 13,3 mg/24 h et 9,5 mg/24 h au-delà (>24 semaines): érythème (0,8% *versus* 1,6% respectivement) et prurit (0,4% *versus* 1,2% respectivement). Durant la phase de traitement dans l'étude en double-aveugle de 48 semaines, le prurit a conduit à l'arrêt du traitement pour 1,1% des patients dans chaque groupe. Les effets observés au site d'application ont été principalement légers ou modérés et ont été qualifiés de sévère pour moins de 2% des patients.

Une comparaison directe du nombre d'irritations cutanées observées dans chaque étude ne peut être réalisée due à la différence de méthodologie employée pour le recueil des données.

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

Symptômes

La plupart des cas de surdosage accidentel avec la rivastigmine orale n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients concernés ont poursuivi le traitement par la rivastigmine. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de: nausées, vomissements et diarrhée, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg de rivastigmine orale a été rapporté: ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique. Des cas de surdosage survenus avec le dispositif transdermique de rivastigmine résultant de mésusages/d'erreurs de dosage (application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. Les symptômes caractéristiques de ces cas de surdosage sont similaires à ceux observés avec les formes orales de rivastigmine.

Traitement

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 de rivastigmine 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 antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : 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 de rivastigmine 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 un 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

| | Dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h | Gélules de rivastigmine 12 mg/jour | Placebo |
|---|---|---|----------------------------|
| Population ITT-LOCF | N = 251 | N = 256 | N = 282 |
| ADAS-Cog | | | |
| Moyenne à l'état initial \pm SD | (n=248) 27,0 \pm 10,3 | (n=253) 27,9 \pm 9,4 | (n=281) 28,6 \pm 9,9 |
| Moyenne de l'écart à 24 semaines \pm SD | -0,6 \pm 6,4 | -0,6 \pm 6,2 | 1,0 \pm 6,8 |
| Valeur p <i>versus</i> placebo | 0,005* ¹ | 0,003* ¹ | |
| ADCS-CGIC | | | |
| Score moyen \pm SD | (n=248) 3,9 \pm 1,20 | (n=253) 3,9 \pm 1,25 | (n=278) 4,2 \pm 1,26 |
| Valeur p <i>versus</i> placebo | 0,010* ² | 0,009* ² | |
| ADCS-ADL | | | |
| Moyenne à l'état initial \pm SD | (n=247) 50,1 \pm 16,3 | (n=254) 49,3 \pm 15,8 | (n=281) 49,2 \pm 16,0 |
| Moyenne de l'écart à 24 semaines \pm SD | -0,1 \pm 9,1 | -0,5 \pm 9,5 | -2,3 \pm 9,4 |
| Valeur p <i>versus</i> 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 | Rivastigmine dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251 N = 251 | Rivastigmine gélules 12 mg/jour N = 250 N = 250 | 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 contrôlée de 48 semaines versus un comparateur actif

Les patients inclus dans l'étude contrôlée versus un comparateur actif présentaient un score initial MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'étude avait pour objectif de comparer l'efficacité du dispositif transdermique 13,3 mg/24 h versus le dispositif transdermique 9,5 mg/24 h pendant 48 semaines de traitement en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et présentant un déclin fonctionnel et cognitif significatif après une phase de traitement ouvert pendant 24 à 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 visite précédente ou comme une diminution ≥ 3 points par rapport à la valeur initiale. L'efficacité a été établie en utilisant les échelles d'évaluation d'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, a performance-based measure of cognition) et d'ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) évaluant les activités instrumentales de la vie quotidienne comprenant la gestion du budget, la préparation des repas, les courses, la capacité à s'orienter tout seul dans l'environnement, la capacité à demeurer seul 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 | Rivastigmine 13,3 mg/24 h | Rivastigmine 9,5 mg/24 h | Rivastigmine 13,3 mg/24 h | Rivastigmine 9,5 mg/24 h |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|

| | | | N = 265 | | N = 271 | | | | |
|-----------|------------------|----------|---------|---------|---------|---------|------|-------------|-------------|
| | | | n | Moyenne | n | Moyenne | DLSM | 95% IC | Valeur de p |
| ADAS-Cog | | | | | | | | | |
| LOCF | | Valeur | 264 | 34.4 | 268 | 34.9 | | | |
| | BD semaine 48 | initiale | 264 | 38.5 | 268 | 39.7 | | | |
| | | Ecart | 264 | 4.1 | 268 | 4.9 | -0.8 | (-2.1, 0.5) | 0.227 |
| ADCS-IADL | | | | | | | | | |
| LOCF | | Valeur | 265 | 27.5 | 271 | 25.8 | | | |
| | Semaine 48 | initiale | 265 | 23.1 | 271 | 19.6 | | | |
| | | Ecart | 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 dans la DLSM indique une plus grande amélioration avec le dispositif Rivastigmine 13,3 mg/24 h qu'avec le dispositif Rivastigmine 9,5 mg/24 h.

Résultats d'ADCS-IADL: Une différence positive différence dans la DLSM indique une plus grande amélioration avec le dispositif Rivastigmine 13,3 mg/24 h qu'avec le dispositif Rivastigmine 9,5 mg/24 h.

N est le nombre de patients avec une évaluation initiale (dernière évaluation lors de la phase initiale en ouvert) et avec au moins une évaluation ultérieure (pour la dernière observation reportée).

La DLSM, l'IC 95% et la valeur de p sont basés sur le modèle d'ANCOVA (analyse de la covariance) ajusté en fonction du pays et de la valeur initiale d'ADAS-cog.

* p<0,05

L'agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rivastigmine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 a 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 un facteur 2,6 et 4,9) en passant respectivement de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h et à 13,3 mg/24 heures. 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 de rivastigmine 4,6 mg/24 h, de 0,77 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h et de 0,72 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 cinétique 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* et 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.

Sujets âgés

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 de rivastigmine.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Après administration orale chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une insuffisance rénale modérée, la C_{max} et l'ASC de la rivastigmine sont plus que doublées comparativement à des sujets sains ; mais il n'a été observé aucune modification de la C_{max} et de l'ASC chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une insuffisance rénale sévère.

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.

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 rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. 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. 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 de rivastigmine peuvent induire un érythème léger chez les patients. Après administration intraoculaire à des lapins dans les premières études d'irritation oculaire, la rivastigmine a provoqué une rougeur et un gonflement de la conjonctive, une opacité cornéenne et un myosis qui ont persisté pendant 7 jours. 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche support:

- Polyester et éthyl acétate de vinyle

Matrice adhésive délivrant la substance active :

- copolymères d'acrylates adhésifs
- Myristate d'isopropyle

Revêtement adhésif :

- Polyester

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 dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets thermoscellés composé d'un matériau multilaminé papier/polyénylène téréphtalate/aluminium/polyacrylonitrile. Chaque sachet contient un dispositif transdermique.

Présentations en conditionnements contenant 7, 30, 60 et 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 MARCHE

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Royaume-Uni

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

EU/1/14/911/001
EU/1/14/911/002
EU/1/14/911/003
EU/1/14/911/004

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 8,3 cm² contient 14,33 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositifs transdermiques rectangulaires d'environ 3,5 cm sur 2,6 cm à angles arrondis. Chaque dispositif est constitué d'un ensemble comprenant une bande anti-adhésive de séparation détachable et transparente, d'une couche active constituée d'une matrice contenant le médicament et d'une couche de support protectrice. La couche de support est transparente à translucide et porte la mention « R10 » se répétant régulièrement.

4. DONNEES 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 <i>in vivo</i> par 24 heures |
|----------------------------|---|
| Rivastigmine 4,6 mg/24 h | 4,6 mg |
| Rivastigmine 9,5 mg/24 h | 9,5 mg |
| Rivastigmine 13,3 mg/24 h* | 13,3 mg |

*L'autorisation de mise sur le marché de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 13,3 mg/24h patch transdermique n'est pas disponible pour le moment ; cependant cette présentation peut être disponible auprès d'autres titulaires d'autorisations de mise sur le marché ;

Dose initiale

Le traitement doit être instauré à la dose de 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 doit être augmentée à 9,5 mg/24 h, qui est la dose quotidienne

efficace recommandée, laquelle doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique.

Augmentation des doses

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 interrompu que quelques 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 des gélules de rivastigmine ou une solution buvable de rivastigmine peuvent passer aux dispositifs transdermiques Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 particulières

- Population pédiatrique: il n'y a pas d'utilisation justifiée de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Patients de 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 de réactions indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.
- Insuffisance hépatique: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition au produit chez ces patients, comme observé avec les formes orales, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle, doivent être étroitement suivies, les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Insuffisance rénale: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant en raison de l'augmentation de l'exposition au produit,

comme observé avec les formes orales, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies, **puisque les patients présentant une insuffisance rénale cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables.** (voir rubrique 4.4 et 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 importantes concernant l'application des dispositifs :

- 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 (exposition excessive au soleil, saunas, solarium par exemple) pendant de longues périodes.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être découpé.

4.3 Contre-indications

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active, la rivastigmine, aux autres dérivés de carbamates ou à l'un des excipients mentionnés dans 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 Mise 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 les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 de l'importance du respect des instructions concernant l'application des dispositifs Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (voir rubrique 4.2).

Troubles gastro-intestinaux

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.

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 transdermique de Rivastigmine 3M Health Care Ltd., le poids des patients doit être surveillé.

Autres réactions indésirables

Les dispositifs transdermiques de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. seront prescrits avec prudence:

- chez les patients présentant une maladie du noeud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) (voir rubrique 4.3),
- chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal 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'applications

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Les patients et les personnes aidantes doivent en 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, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

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

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité 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 des symptômes extrapyramidaux.

Tout contact avec les yeux doit être évité après manipulation des dispositifs transdermiques de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. (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..
- Insuffisance hépatique: les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubrique 4.2 et 5.2). Envisager l'utilisation des dispositifs transdermiques 4.6 mg/24 h à la fois comme dose initiale et **maximale** chez ces patients.
- Insuffisance rénale: les patients présentant une insuffisance rénale cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubrique 4.2 et 5.2). Envisager l'utilisation des dispositifs transdermiques 4.6 mg/24 h à la fois comme dose initiale et **maximale** chez ces patients.

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 de Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément avec d'autres cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques.

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 antiémétiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les bêtabloquants, 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle.

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 délire. 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 tolérance

Les réactions cutanées au site d'application (habituellement érythème léger à modéré au site d'application), sont les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation de dispositifs transdermiques de rivastigmine. 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau de la liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables décrits chez 854 patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 après commercialisation.

Tableau 1

| | |
|---|---|
| Infections et infestations | |
| Fréquent | Infection urinaire |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Fréquent | Anorexie, diminution de l'appétit |
| Peu fréquent | Déshydratation |
| Affections psychiatriques | |
| Fréquent | Anxiété, dépression, état confusionnel, agitation |
| Peu fréquent | Agressivité |
| Inconnue | Hallucinations, agitation |
| Affections du système nerveux | |
| Fréquent | Céphalée, syncope, sensations vertigineuses |
| Peu fréquent | Hyperactivité psychomotrice |
| Très rare | Symptômes extrapyramidaux |

| | |
|--|---|
| Inconnu | Aggravation de la maladie de Parkinson, convulsions |
| Troubles cardiaques | |
| Peu fréquent | Bradycardie |
| Inconnue | Bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie, maladie du sinus |
| Troubles vasculaires | |
| Inconnue | Hypertension |
| Troubles gastro-intestinaux | |
| Fréquent | Nausées, vomissement, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales |
| Peu fréquent | Ulcère gastrique |
| Inconnue | Pancréatite |
| Troubles hépatobiliaires | |
| Inconnue | Hépatite, élévation des enzymes hépatiques |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Rash |
| Indéterminé | Prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique, réactions d'hypersensibilité cutanée disséminée |
| Troubles rénaux et urinaires | |
| Fréquent | Incontinence urinaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Fréquent | Réactions cutanées au site d'application (par exemple érythème au site d'application, prurit, œdème, dermatite, irritation cutanée), état asthénique (par exemple fatigue, asthénie), pyrexie, perte de poids |
| Rare | Chute |

Description des réactions indésirables

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 des insuffisances cardiaques a été plus élevée qu'avec une dose de 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 de rivastigmine 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 contenant de la rivastigmine et n'ont pas été décrits dans les études cliniques avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine: somnolence, malaise, tremblements, confusion, augmentation de la sudation (fréquent); ulcères duodénaux, angine de poitrine (rare); hémorragie gastro-intestinale (très rare), et quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (indéterminée).

Irritation cutanée

Dans une étude clinique en double aveugle de 24 semaines contrôlée *versus* placebo, les réactions cutanées ont été évaluées lors de chaque visite à l'aide d'une échelle de cotation de l'irritation cutanée mesurant le degré d'érythème, d'œdème, de desquamation, de fissures, de prurit et de douleur/sensation de piquûre ou de brûlure au site d'application. Le symptôme le plus fréquemment observé a été un érythème, qui a disparu dans les 24 heures chez la plupart des patients. Dans l'étude en double aveugle de 24 semaines, les symptômes les plus fréquemment observés (échelle de cotation de l'irritation cutanée) avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h ont été un érythème très léger (21,8%), léger (12,5%) ou modéré (6,5%) ou un prurit très léger (11,9%), léger (7,3%) ou modéré (5,0%). Les symptômes sévères les plus fréquemment observés avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h ont été un prurit (1,7%) et un érythème (1,1%). Dans la plupart des cas, les irritations cutanées ont été limitées au site d'application et elles n'ont entraîné l'arrêt du traitement que chez 2,4% des patients du groupe recevant les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h.

Dans une étude clinique de 48 semaines contrôlée *versus* comparateur actif, les patients ou les personnes aidantes ont rapporté des cas d'irritation cutanée en tant qu'effets indésirables. Les irritations cutanées ont été le symptôme le plus fréquemment observé durant la première période de l'étude en double aveugle de 24 semaines avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 13,3 mg/24 h et les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h, avec un érythème (5,7% *versus* 4,6% respectivement) et un prurit (3,6% *versus* 2,8% respectivement) au site d'application. Le

pourcentage a diminué dans les 2 groupes de dispositifs transdermiques de rivastigmine 13,3 mg/24 h et 9,5 mg/24 h au-delà (>24 semaines): érythème (0,8% *versus* 1,6% respectivement) et prurit (0,4% *versus* 1,2% respectivement). Durant la phase de traitement dans l'étude en double-aveugle de 48 semaines, le prurit a conduit à l'arrêt du traitement pour 1,1% des patients dans chaque groupe. Les effets observés au site d'application ont été principalement légers ou modérés et ont été qualifiés de sévère pour moins de 2% des patients.

Une comparaison directe du nombre d'irritations cutanées observées dans chaque étude ne peut être réalisée due à la différence de méthodologie employée pour le recueil des données.

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

Symptômes

La plupart des cas de surdosage accidentel avec la rivastigmine orale n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients concernés ont poursuivi le traitement par la rivastigmine. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de: nausées, vomissements et diarrhée, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg de rivastigmine orale a été rapporté: ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique. Des cas de surdosage survenus avec le dispositif transdermique de rivastigmine résultant de mésusages/d'erreurs de dosage (application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. Les symptômes caractéristiques de ces cas de surdosage sont similaires à ceux observés avec les formes orales de rivastigmine.

Traitement

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 de rivastigmine 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 antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : 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 de rivastigmine 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 un 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

| | Dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h | Gélules de rivastigmine 12 mg/jour | Placebo |
|---|---|---|----------------------------|
| Population ITT-LOCF | N = 251 | N = 256 | N = 282 |
| ADAS-Cog | | | |
| Moyenne à l'état initial \pm SD | (n=248) 27,0 \pm 10,3 | (n=253) 27,9 \pm 9,4 | (n=281) 28,6 \pm 9,9 |
| Moyenne de l'écart à 24 semaines \pm SD | -0,6 \pm 6,4 | -0,6 \pm 6,2 | 1,0 \pm 6,8 |
| Valeur p <i>versus</i> placebo | 0,005* ¹ | 0,003* ¹ | |
| ADCS-CGIC | | | |
| Score moyen \pm SD | (n=248) 3,9 \pm 1,20 | (n=253) 3,9 \pm 1,25 | (n=278) 4,2 \pm 1,26 |
| Valeur p <i>versus</i> placebo | 0,010* ² | 0,009* ² | |
| ADCS-ADL | | | |
| Moyenne à l'état initial \pm SD | (n=247) 50,1 \pm 16,3 | (n=254) 49,3 \pm 15,8 | (n=281) 49,2 \pm 16,0 |
| Moyenne de l'écart à 24 semaines \pm SD | -0,1 \pm 9,1 | -0,5 \pm 9,5 | -2,3 \pm 9,4 |
| Valeur p <i>versus</i> 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 clinique significative (%) | | |
|--|--|--|----------------------------|
| Population ITT-LOCF | Rivastigmine dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251 N = 251 | Rivastigmine 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 compartmentale, 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 contrôlée de 48 semaines versus un comparateur actif

Les patients inclus dans l'étude contrôlée versus un comparateur actif présentaient un score initial MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'étude avait pour objectif de comparer l'efficacité du dispositif transdermique 13,3 mg/24 h versus le dispositif transdermique 9,5 mg/24 h pendant 48 semaines de traitement en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et présentant un déclin fonctionnel et cognitif significatif après une phase de traitement en ouvert pendant 24 à 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 visite précédente ou comme une diminution ≥ 3 points par rapport à la valeur initiale. L'efficacité a été établie en utilisant les échelles d'évaluation d'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, a performance-based measure of cognition) et d'ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living) évaluant les activités instrumentales de la vie quotidienne comprenant la gestion du budget, la préparation des repas, les courses, la capacité à s'orienter tout seul dans l'environnement, la capacité à demeurer seul 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 | Rivastigmine 13,3 mg/24 h N = 265 | Rivastigmine 9,5 mg/24 h N = 271 | Rivastigmine 13,3 mg/24 h | Rivastigmine 9,5 mg/24 h |
|--------------------------|--|---|----------------------------------|---------------------------------|
|--------------------------|--|---|----------------------------------|---------------------------------|

| | | n | Moyenne | n | Moyenne | DLSM | 95% IC | Valeur de p |
|-----------|------------|-----|---------|-----|---------|------|-------------|-------------|
| ADCS-Cog | | | | | | | | |
| LOCF | Valeur | 264 | 34.4 | 268 | 34.9 | | | |
| | BD | 264 | 38.5 | 268 | 39.7 | | | |
| | semaine 48 | | | | | | | |
| | Ecart | 264 | 4.1 | 268 | 4.9 | -0.8 | (-2.1, 0.5) | 0.227 |
| ADCS-IADL | | | | | | | | |
| LOCF | Valeur | 265 | 27.5 | 271 | 25.8 | | | |
| | Semaine 48 | 265 | 23.1 | 271 | 19.6 | | | |
| | Ecart | 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 dans la DLSM indique une plus grande amélioration avec le dispositif Rivastigmine 13,3 mg/24 h qu'avec le dispositif Rivastigmine 9,5 mg/24 h.

Résultats d'ADCS-IADL: Une différence positive différence dans la DLSM indique une plus grande amélioration avec le dispositif Rivastigmine 13,3 mg/24 h qu'avec le dispositif Rivastigmine 9,5 mg/24 h.

N est le nombre de patients avec une évaluation initiale (dernière évaluation lors de la phase initiale en ouvert) et avec au moins une évaluation ultérieure (pour la dernière observation reportée).

La DLSM, l'IC 95% et la valeur de p sont basés sur le modèle d'ANCOVA (analyse de la covariance) ajusté en fonction du pays et de la valeur initiale d'ADAS-cog.

* p<0,05

L'agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rivastigmine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 a 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 un facteur 2,6 et 4,9) en passant respectivement de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h et à 13,3 mg/24 heures. 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 de rivastigmine 4,6 mg/24 h, de 0,77 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h et de 0,72 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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 cinétique 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* et 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.

Sujets âgés

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 de rivastigmine.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine 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.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Après administration orale chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une insuffisance rénale modérée, la C_{max} et l'ASC de la rivastigmine sont plus que doublées comparativement à des sujets sains ; mais il n'a été observé aucune modification de la C_{max} et de l'ASC chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une insuffisance rénale sévère.

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.

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 rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. 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. 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 de rivastigmine peuvent induire un érythème léger chez les patients. Après administration intraoculaire à des lapins dans les premières études d'irritation oculaire, la rivastigmine a provoqué une rougeur et un gonflement de la conjonctive, une opacité cornéenne et un myosis qui ont persisté pendant 7 jours. 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche support:

- Polyester et éthyl acétate de vinyle

Matrice adhésive délivrant la substance active :

- copolymères d'acrylates adhésifs

- Myristate d'isopropyle

Revêtement adhésif

- Polyester

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 dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets thermoscellés composé d'un matériau multilaminé papier/polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyacrylonitrile. Chaque sachet contient un dispositif transdermique.

Présentations en conditionnements contenant 7, 30, 60 et 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 MARCHE

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Royaume-Uni

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

EU/1/14/911/005

EU/1/14/911/006

EU/1/14/911/007

EU/1/14/911/008

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Enestia
Klöcknerstraat 1, 3930 Hamont-Achel
Belgique

La notice du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération des lots concernés

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

• Rapport périodique de pharmacovigilance

Au moment de l'octroi de l'AMM, la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité n'est pas requise pour ce médicament. Toutefois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait soumettre des rapports périodiques de pharmacovigilance actualisés pour ce médicament si le produit est inclus dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107c (7), de la directive 2001/83/CE et publiée sur le site web des médicaments Européens.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures mise à jour par le PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques.
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

Si la soumission d'un Rapport Périodique de Pharmacovigilance et la mise à jour d'un PGR coïncide Ils peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles pour la minimisation des risques

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 état membre.

Après discussion et accord avec les autorités nationales compétentes de chaque état membre dans lequel Rivastigmine 3M Health Care Ltd. est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le

marché devra s'assurer qu'au moment de la commercialisation du dispositif transdermique 13,3 mg/24 h (15cm²) et après, tous les médecins susceptibles de prescrire Rivastigmine 3M Health Care Ltd. aient à leur disposition un kit d'information contenant les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristique du Produit
- Carte-patient
- Instruction 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

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

1 dispositif transdermique de 4,15 cm² contient 7,17 mg de rivastigmine et libère 4,6 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Il contient polyester, éthyl acétate de vinyle, copolymères d'acrylate adhésif et myristate d'isopropyle.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 dispositifs transdermiques
30 dispositifs transdermiques
60 dispositifs transdermiques
90 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans son conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

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

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

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Royaume-Uni

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

EU/1/14/911/001 [7 sachet thermoscellées]
EU/1/14/911/002 [30 sachet thermoscellées]
EU/1/14/911/003 [60 sachet thermoscellées]
EU/1/14/911/004 [90 sachet thermoscellées]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4.6 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine
Voie transdermique

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dispositif transdermique par sachet.

6. AUTRES

Appliquer un dispositif par jour. Retirez le dispositif précédent avant d'appliquer UN nouveau dispositif.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine

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

1 dispositif transdermique de 8,3 cm² contient 14,33 mg de rivastigmine et libère 9,5 mg/24 h.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Il contient polyester, éthyl acétate de vinyle, copolymères d'acrylate adhésif et myristate d'isopropyle.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 dispositifs transdermiques
30 dispositifs transdermiques
60 dispositifs transdermiques
90 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration transdermique.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans son conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

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

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

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Royaume-Uni

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

EU/1/14/911/005 [7 sachet thermoscellées]
EU/1/14/911/006 [30 sachet thermoscellées]
EU/1/14/911/007 [60 sachet thermoscellées]
EU/1/14/911/008 [90 sachet thermoscellées]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

SACHET

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9.5 mg/24 h dispositif transdermique
rivastigmine
Voie transdermique

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dispositif transdermique par sachet.

6. AUTRES

Appliquer un dispositif par jour. Retirez le dispositif précédent avant d'appliquer UN nouveau dispositif.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice: Information de l'utilisateur

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

rivastigmine

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

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

Que contient cette notice ?:

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

1. Qu'est-ce que Rivastigmine 3M Health Care Ltd. et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 butyrylcholinestérase. En bloquant ces enzymes, Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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.

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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, les capacités intellectuelles et le comportement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ?

N'utilisez jamais Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- si vous êtes allergique à la rivastigmine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés dans la section 6 de cette notice).
- si vous avez eu une réaction allergique à un médicament du même type (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.

Si cela s'applique à vous, parlez-en à votre médecin et ne prenez pas Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dispositifs transdermiques.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien ou infirmier(e) avant de prendre Rivastigmine 3M Health Care Ltd..

- si vous avez, ou avez eu des battements du cœur irréguliers.
- 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 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 avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique.

Si l'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 appliqué de dispositif transdermique pendant plusieurs jours, n'appliquez pas le suivant avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Autres médicaments et Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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

Rivastigmine 3M Health Care Ltd. pourrait interférer avec les médicaments anticholinergiques dont certains sont des médicaments utilisés pour soulager les crampes d'estomac ou spasmes (dyclomine par exemple), pour traiter la maladie de Parkinson (amantadine par exemple) ou pour prévenir le mal des transports (diphenhydramine, scopolamine ou meclizine par exemple).

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de votre traitement par Rivastigmine 3M Health Care Ltd. parlez-en à votre médecin avant toute anesthésie car les dispositifs transdermiques de rivastigmine peuvent augmenter les effets de certains relaxants musculaires durant l'anesthésie.

Grossesse, allaitement et fécondité

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

Si vous êtes enceinte, le bénéfice d'une utilisation de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dispositifs transdermiques doit être évalué par rapport aux risques possibles sur l'enfant à naître. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter durant un traitement par les dispositifs transdermiques Rivastigmine 3M Health Care Ltd..

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous indiquera si votre maladie vous autorise à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en toute sécurité. Rivastigmine 3M Health Care Ltd. dispositifs transdermiques est

susceptible de provoquer des évanouissements ou une confusion sévère. Si vous vous sentez pris d'évanouissements ou de confusion, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou ne faites pas de tâches qui nécessitent votre attention.

3. Comment utiliser Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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

IMPORTANT:

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

Début du traitement

Votre médecin vous dira quel est le dosage des dispositifs transdermiques Rivastigmine 3M Health Care Ltd. qui vous convient le mieux.

- En général, le traitement débute avec Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.
- La dose quotidienne habituelle est de 9,5 mg/24 h de Rivastigmine 3M Health Care Ltd.. Si elle est bien tolérée, le médecin pourra augmenter la dose à 13,5 mg/24h (le dosage le plus fort n'est pas encore disponible pour 3M Health Care Ltd. mais il est disponible auprès d'autres titulaires d'autorisations de mise sur le marché).
- Utilisez un seul dispositif transdermique Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 transdermique pendant trois jours, n'appliquez pas le dispositif transdermique suivant 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 vous fera reprendre le traitement avec Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h.

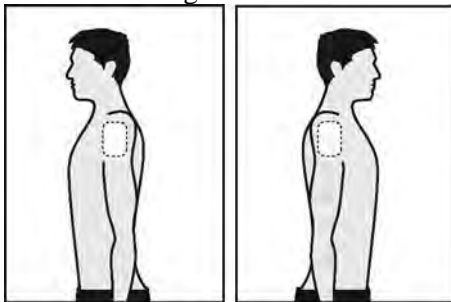
Rivastigmine 3M Health Care Ltd. peut être utilisé en même temps que la prise d'aliments, de boissons et d'alcool.

Où appliquer votre dispositif transdermique Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

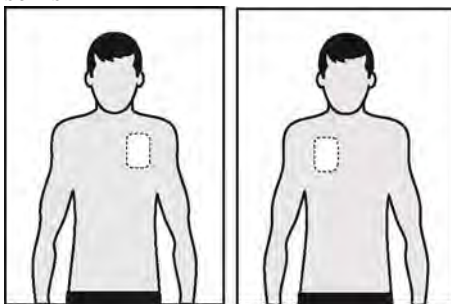
- Avant d'appliquer le dispositif transdermique, assurez-vous que votre peau est propre et sèche, et sans poils, qu'aucune poudre, huile, crème hydratante ou lotion qui pourrait empêcher le dispositif transdermique d'adhérer correctement sur la peau n'a été appliquée et que votre peau ne présente pas de coupure, d'éruption et/ou d'irritation.
- **Enlevez minutieusement le dispositif transdermique que vous avez 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** dispositif transdermique **par jour** sur **UNE SEULE** des zones possibles, comme cela est montré sur les diagrammes suivants :

Retirez le patch précédent toutes les 24 heures avant d'appliquer UN nouveau dispositif transdermique sur UNE SEULE des zones possibles.

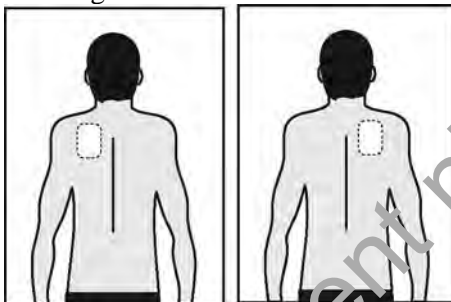
- le haut du bras gauche **ou** le haut du bras droit



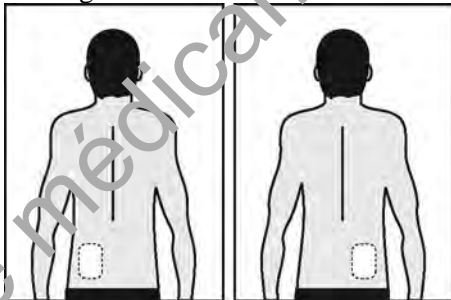
- le haut gauche de la poitrine **ou** le haut droit de la poitrine (évitiez de l'appliquer sur les seins)



- le haut gauche du dos **ou** le haut droit du dos



- le bas gauche du dos **ou** le bas droit du dos

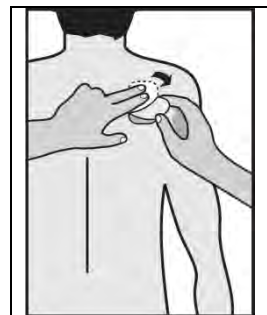


Lors du remplacement du dispositif transdermique, vous devez retirer le dispositif transdermique de la veille avant d'appliquer le nouveau dispositif à un endroit différent à chaque fois (par exemple sur le côté droit du corps un jour, puis sur le côté gauche le lendemain, et sur le haut du corps un 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 le dispositif transdermique Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Les dispositifs transdermiques Rivastigmine 3M Health Care Ltd. sont des dispositifs en plastique, transparents ou translucides 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. N'ouvrez pas le sachet ou ne retirez le dispositif transdermique que juste avant l'application.

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



Pour les patients qui débutent le traitement et pour ceux qui reprennent le traitement par Rivastigmine 3M Health Care Ltd. après une interruption, commencez par la deuxième figure.

- Chaque dispositif est contenu dans son propre sachet protecteur scellé.

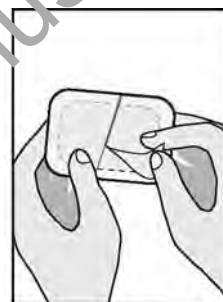
Le sachet ne doit être ouvert que juste avant d'appliquer le dispositif transdermique.

Découpez le sachet le long de la ligne pointillée avec des ciseaux et sortez le dispositif du sachet. Le sachet peut être déchiré en deux endroits.



- 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 noter 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 le dispositif transdermique Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

Tirez doucement sur un bord du dispositif transdermique pour le décoller complètement 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 de rougeurs des yeux après manipulation du dispositif, rincez immédiatement abondamment avec de l'eau et en cas de persistance des symptômes prenez contact avec un médecin.

Pouvez-vous prendre un bain, nager ou vous mettre au soleil lorsque vous portez le dispositif transdermique?

- 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 le dispositif transdermique Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd. à la fois et remplacez le dispositif transdermique par un nouveau après 24 heures

Si vous avez utilisé plus de Rivastigmine 3M Health Care Ltd. que vous n'auriez dû

Si vous appliquez accidentellement 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 de rivastigmine 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

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. 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 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'habitue au médicament.

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

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Perte d'appétit
- Sensations vertigineuses
- Sensation d'agitation ou d'endormissement
- Incontinence urinaire (incapacité à retenir l'urine)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Troubles du rythme cardiaque comme un ralentissement des battements du cœur
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Ulcère de l'estomac
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Hyperactivité (niveau d'activité élevé, impatiences)
- Agressivité

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Chute

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Rigidité des bras ou des jambes
- Tremblements des mains

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réaction allergique au niveau du site d'application, par exemple vésicules ou inflammation cutanée
- Signes d'aggravation d'une maladie de Parkinson – tels que tremblements, raideur, troubles de la marche
- 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
- Accélération ou irrégularité des battements du cœur
- Augmentation de la pression artérielle
- Crises convulsives (convulsions)
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue ou perte d'appétit)
- Modifications des tests de votre fonction hépatique
- Sensation d'impatience

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

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec les gélules ou la solution buvable contenant de la rivastigmine et peuvent se produire avec le dispositif transdermique :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Hypersécrétion de salive
- Perte d'appétit
- Sensation d'impatience
- Sensation de malaise général / se sentir malade
- Tremblement ou sensation de confusion
- Augmentation de la transpiration

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 people)

- Battements du coeur irréguliers (par exemple battements cardiaques rapides)
- Difficulté d'endormissement
- Chute accidentelle

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 people)

- Convulsions (crises d'épilepsie)
- Ulcère de l'intestin
- Douleur de la poitrine – probablement causée par un spasme cardiaque

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000 people)

- Augmentation de la pression artérielle
- 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
- 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 ou à votre pharmacien. 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 Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser un dispositif transdermique endommagé ou présentant des signes de tentative d'ouverture.
- 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. Si votre commune incinère les déchets domestiques, vous pouvez jeter le dispositif adhésif avec vos ordures ménagères. Sinon, rapportez les dispositifs transdermiques usagés à une pharmacie, de préférence dans l'emballage d'origine

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni 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

Que contient Rivastigmine 3M Health Care Ltd.

- La substance active est la rivastigmine.
- Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h dispositifs transdermiques: Chaque dispositif libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures; chaque dispositif transdermique de 4,15 cm² contient 7,17 mg de rivastigmine.

- Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h dispositifs transdermiques: Chaque dispositif libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures; chaque dispositif transdermique de 8.3 cm² contient 14,33 mg de rivastigmine.
- Les autres composants sont polyester, éthyl acétate vinyle, copolymères d'acrylates adhésifs et myristate d'isopropyle.

Qu'est ce que Rivastigmine 3M Health Care Ltd. et contenu de l'emballage extérieur

Les dispositifs transdermiques sont de forme rectangulaire à coins arrondis, d'environ 2,5 cm sur 1,8 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 dispositif transdermique) ou de 3,5 cm sur 2,6 cm (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h dispositif transdermique).

Chaque dispositif transdermique est composé de trois couches; une couche de support, une couche contenant le médicament et une bande transparente antiadhésive. La couche de support est transparente à translucide et porte la mention « R5 » (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 4,6 mg/24 h dispositif transdermique) ou « R10 » (Rivastigmine 3M Health Care Ltd. 9,5 mg/24 h dispositif transdermique).

Un dispositif transdermique est contenu dans un sachet scellé. Les dispositifs transdermiques sont disponibles dans des conditionnements contenant 7, 30, 60 et 90 sachets. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Royaume-Uni

Fabricant

Enestia
Klöcknerstraat 1
3930 Hamont-Achel
Belgique

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local de l'Autorisation de Mise sur le Marché:

3M Health Care Limited,
1 Morley Street,
Loughborough,
Leicestershire,
LE11 1EP
Royaume-Uni
Tel: +44 (0)1509 611611

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le { mois AAAA }

Autres sources d'information

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