

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

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

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

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

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Dose initiale

1,5 mg deux fois par jour.

Ajustement posologique

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

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

Dose d'entretien

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

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

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

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

Reprise du traitement

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

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés ; toutefois, les gélules de rivastigmine peuvent être utilisées chez ces patients à condition qu'ils fassent l'objet d'une surveillance étroite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la rivastigmine dans la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer.

4.3 Contre-indications

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Des réactions cutanées au site d'application peuvent apparaître avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas révélatrices en soi d'une sensibilisation. Toutefois, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine est susceptible d'entraîner une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se diffusent au-delà de la taille du dispositif transdermique, en présence d'une réaction locale plus intense manifeste (p. ex. érythème accru, 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 arrêté (voir rubrique 4.3).

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

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

Les patients et le personnel soignant doivent être informés en conséquence.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Populations particulières

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, la rivastigmine peut être utilisée chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire.

Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être

plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.

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

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

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

Des effets cumulés entraînant une bradycardie (qui peut provoquer une syncope) ont été rapportés avec l'association de plusieurs bêtabloquants (dont l'aténolol) et de rivastigmine. Il se pourrait que les bêtabloquants cardiovasculaires soient associés à un plus grand risque, mais des rapports ont également été reçus concernant des patients utilisant d'autres bêtabloquants. La rivastigmine sera donc utilisée avec prudence si elle est associée à des bêtabloquants et à d'autres agents anti-bradycardie (par ex. agents antiarythmiques de classe III, inhibiteurs des canaux calciques, glycosides digitaliques, pilocarpine).

La bradycardie étant un facteur de risque pour l'apparition de torsades de pointes, l'association de la rivastigmine avec des médicaments induisant une prolongation de l'intervalle QT ou des torsades de pointes, tels que les antipsychotiques, c'est-à-dire certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, véralipride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine, doit être observée avec prudence et une surveillance clinique (ECG) peut également être requise.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou sur les fonctions de reproduction n'a été observé chez le rat (voir rubrique 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

Tableau 1

Infections et infestations Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Fréquent Indéterminée	Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation
Affections psychiatriques Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare Indéterminée	Agitation Confusion Anxiété Cauchemars Insomnie Dépression Hallucinations Agressivité, agitation
Affections du système nerveux Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare Indéterminé	Vertiges Céphalée Somnolence Tremblements Syncope Convulsions Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson). Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)

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

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

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

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent Fréquent	Diminution de l'appétit Déshydratation
Affections psychiatriques Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Indéterminée	Insomnie Anxiété Agitation Hallucination visuelle Dépression Agressivité
Affections du système nerveux Très fréquent	Tremblements

Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Indéterminé	Vertiges Somnolence Céphalée Maladie de Parkinson (aggravation) Bradykinésie Dyskinésies Hypokinésies Hypertonie (Phénomène de la roue dentée) Dystonie Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Indéterminée	Bradycardie Fibrillation auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire Maladie du sinus
Affections vasculaires Fréquent Peu fréquent	Hypertension Hypotension
Affections gastro-intestinales Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Nausées Vomissements Diarrhée Douleur abdominale et dyspepsie Hypersécrétion salivaire
Affections hépato-biliaires Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent Indéterminée	Hyperhidrose Dermite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Chute Fatigue et asthénie Troubles de la marche Démarche parkinsonienne

L'effet indésirable supplémentaire suivant a été observé dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques de rivastigmine : agitation (fréquent).

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

Tableau 3

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients avec des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sialorrhée	5 (1,4)	0
Dyskinésies	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrôme parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosquelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir **Annexe V**.

4.9 Surdosage

Symptomatologie

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

Une toxicité cholinergique a été rapportée avec des symptômes muscariniques qui sont observés en cas d'intoxications modérées, tels que : miosis, bouffées vasomotrices, troubles digestifs incluant douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasme et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhidrose, miction et/ou défécation involontaire, larmoiement, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas les plus sévères, des effets nicotiniques peuvent survenir, tels que : faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêt respiratoire pouvant être d'issue fatale.

De plus, des cas de sensations vertigineuses, de tremblement, de céphalées, de somnolence, d'état confusionnel, d'hypertension, d'hallucinations et de malaise ont été rapportés après la commercialisation.

Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des 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 pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, anticholinestérasiques, code ATC : N06DA03

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

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

Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de la rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle, l'autonomie, notamment pour se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent, etc.).

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

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

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

Tableau 4

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

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

Etudes cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson

L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'efficacité a été établie à l'aide de 2 échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le Tableau 5 ci-dessous : l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives et l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tableau 5

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

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

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

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

Tableau 6

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patients avec hallucinations visuelles		Patients sans hallucinations visuelles	
Population ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Moyenne à l'état initial ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Différence de traitement ajustée	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Elimination

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de ¹⁴C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmentait la clairance orale de la rivastigmine de 23 % chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (n = 75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à l'administration par voie orale de gélules de rivastigmine à des doses pouvant atteindre 12 mg/jour.

Population âgée

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10⁴ fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le principal métabolite, NAP226-90, n'a pas non plus présenté de potentiel génotoxique.

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

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Au cours d'études par voie orale chez des rats mâles et femelles, la rivastigmine n'a présenté aucun effet indésirable sur la fertilité ou les fonctions de reproduction de la génération des parents ou des petits.

Un léger potentiel d'irritation des yeux/muqueuses de la rivastigmine a été identifié au cours d'une étude chez le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg gélule :

Enveloppe de la gélule :

- Gélatine
- Dioxyde de titane (E171)
- Oxyde de fer jaune (E172)

Noyau de la gélule :

- Cellulose microcristalline
- Stéarate de magnésium
- Hypromellose
- Silice colloïdale anhydre

Encre d'impression :

- Gomme laque
- Oxyde de fer rouge (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg et 6 mg gélule :

Enveloppe de la gélule :

- Gélatine
- Dioxyde de titane (E171)
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Oxyde de fer rouge (E172)

Noyau de la gélule :

- Cellulose microcristalline
- Stéarate de magnésium
- Hypromellose
- Silice colloïdale anhydre

Encre d'impression :

- Gomme laque
- Oxyde de fer rouge (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg gélule :

Enveloppe de la gélule :

- Gélatine
- Dioxyde de titane (E171)
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Oxyde de fer rouge (E172)

Noyau de la gélule :

- Cellulose microcristalline
- Stéarate de magnésium
- Hypromellose
- Silice colloïdale anhydre

Encre d'impression :

- Gomme laque
- Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg gélule :

EU/1/09/589/001

EU/1/09/589/002

EU/1/09/589/003

EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg gélule :
EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007
EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg gélule :
EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011
EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg gélule :
EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015
EU/1/09/589/016

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

Date de première autorisation : 11/12/2009
Date du premier renouvellement : 11/07/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

Chaque ml contient 1 mg de sodium benzoate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution jaune limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Dose initiale

1,5 mg deux fois par jour.

Ajustement posologique

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

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

Dose d'entretien

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

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

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

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

Reprise du traitement

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

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés ; toutefois, la solution buvable de rivastigmine peut être utilisée chez ces patients à condition qu'ils fassent l'objet d'une surveillance étroite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la rivastigmine dans la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer.

4.3 Contre-indications

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Des réactions cutanées au site d'application peuvent apparaître avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas révélatrices en soi d'une sensibilisation. Toutefois, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine est susceptible d'entraîner une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se diffusent au-delà de la taille du dispositif transdermique, en présence d'une réaction locale plus intense manifeste (p. ex. érythème accru, 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 arrêté (voir rubrique 4.3).

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

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

Les patients et le personnel soignant doivent être informés en conséquence.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le benzoate de sodium est l'un des excipients de Rivastigmine HEXAL solution buvable. L'acide benzoïque est un irritant léger de la peau, des yeux et des muqueuses.

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

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

Populations particulières

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, la rivastigmine peut être utilisée chez patients et une surveillance étroite est nécessaire.

Les patients dont le poids est inférieur à 50 kg peuvent ressentir d'autres effets indésirables et sont plus susceptibles d'interrompre le traitement pour cette raison.

Rivastigmine HEXAL contient du sel de benzoate et du sodium

Ce médicament contient 1 mg de sodium benzoate dans chaque ml de solution buvable.

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

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

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

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

Des effets cumulés entraînant une bradycardie (qui peut provoquer une syncope) ont été rapportés avec l'association de plusieurs bêtabloquants (dont l'aténolol) et de rivastigmine. Il se pourrait que les bêtabloquants cardiovasculaires soient associés à un plus grand risque, mais des rapports ont également été reçus concernant des patients utilisant d'autres bêtabloquants. La rivastigmine sera donc utilisée avec prudence si elle est associée à des bêtabloquants et à d'autres agents antibradycardie (par ex. agents antiarythmiques de classe III, inhibiteurs des canaux calciques, glycosides digitaliques, pilocarpine).

La bradycardie étant un facteur de risque pour l'apparition de torsades de pointes, l'association de la rivastigmine avec des médicaments induisant une prolongation de l'intervalle QT ou des torsades de pointes, tels que les antipsychotiques, c'est-à-dire certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, véralipride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine, doit être observée avec prudence et une surveillance clinique (ECG) peut également être requise.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les animaux en gestation, la rivastigmine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta. Il n'a pas été établi si c'est aussi le cas chez l'humain. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

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

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou sur les fonctions de reproduction n'a été observé chez le rat (voir rubrique 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

Tableau 1

Infections et infestations Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Fréquent Indéterminée	Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation
Affections psychiatriques Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare Indéterminée	Agitation Confusion Anxiété CauchemarsInsomnie Dépression Hallucinations Agressivité, agitation
Affections du système nerveux Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare Indéterminé	Vertiges Céphalée Somnolence Tremblements Syncope Convulsions Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson). Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)

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

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

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

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent Fréquent	Diminution de l'appétit Déshydratation
Affections psychiatriques Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Indéterminée	Insomnie Anxiété Agitation Hallucination visuelle Dépression Agressivité
Affections du système nerveux Très fréquent	Tremblements

Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Maladie de Parkinson (aggravation)
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésies
Fréquent	Hypokinésies
Fréquent	Hypertonie (Phénomène de la roue dentée)
Peu fréquent	Dystonie
Indéterminé	Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Indéterminée	Dermite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Chute
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche
Fréquent	Démarche parkinsonienne

L'effet indésirable supplémentaire suivant a été observé dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques de rivastigmine : agitation (fréquent).

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

Tableau 3

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients avec des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sialorrhée	5 (1,4)	0
Dyskinésies	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrôme parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosquelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir **Annexe V**.

4.9 Surdosage

Symptomatologie

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

Une toxicité cholinergique a été rapportée avec des symptômes muscariniques qui sont observés en cas d'intoxications modérées, tels que : miosis, bouffées vasomotrices, troubles digestifs incluant douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasme et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhidrose, miction et/ou défécation involontaire, larmolement, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas les plus sévères, des effets nicotiniques peuvent survenir, tels que : faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêt respiratoire pouvant être d'issue fatale.

De plus, des cas de sensations vertigineuses, de tremblement, de céphalées, de somnolence, d'état confusionnel, d'hypertension, d'hallucinations et de malaise ont été rapportés après la commercialisation.

Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des 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 pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, anticholinestérasiques, code ATC : N06DA03

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

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

Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de la rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle, l'autonomie, notamment pour se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent, etc.).

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

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

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

Tableau 4

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

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

Etudes cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson

L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'efficacité a été établie à l'aide de 2 échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le Tableau 5 ci-dessous : l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives et l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tableau 5

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

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

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

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

Tableau 6

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patients avec hallucinations visuelles		Patients sans hallucinations visuelles	
Population ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Moyenne à l'état initial ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Différence de traitement ajustée	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 ± 13%. La prise de rivastigmine solution buvable simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (t_{max}) d'environ 74 minutes, diminue la C_{max} de 43% et augmente l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 9%.

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Élimination

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de ¹⁴C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmentait la clairance orale de la rivastigmine de 23 % chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (n = 75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à l'administration par voie orale de gélules de rivastigmine à des doses pouvant atteindre 12 mg/jour.

Population âgée

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10⁴ fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le principal métabolite, NAP226-90, n'a pas non plus présenté de potentiel génotoxique.

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

fois supérieure.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Au cours d'études par voie orale chez des rats mâles et femelles, la rivastigmine n'a présenté aucun effet indésirable sur la fertilité ou les fonctions de reproduction de la génération des parents ou de leur descendance.

Un léger potentiel d'irritation des yeux/muqueuses de la rivastigmine a été identifié au cours d'une étude chez le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Le flacon de Rivastigmine HEXAL solution buvable doit être utilisé dans le mois suivant son ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/09/589/017

EU/1/09/589/018

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

Date de première autorisation : 11/12/2009

Date du premier renouvellement : 11/07/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Gélules de gélatine

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Allemagne

Solution buvable

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

Si les dates d'envoi d'un PSUR et la mise à jour d'un PGR coïncident, ces documents peuvent être envoyés simultanément.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE POUR PLAQUETTE EN ALU/PVC****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg gélules

rivastigmine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

56 gélules

112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTE EN ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg gélules

rivastigmine

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

HEXAL AG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE DE LA PLAQUETTE EN ALU/PVC****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rivastigmine HEXAL 3 mg gélules

rivastigmine

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

Chaque gélule contient 3 mg de rivastigmine (sous forme d'hydrogénotartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

56 gélules

112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTE EN ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine HEXAL 3 mg gélules

rivastigmine

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

HEXAL AG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE DE LA PLAQUETTE EN ALU/PVC****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg gélules

rivastigmine

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

Chaque gélule contient 4,5 mg de rivastigmine (sous forme d'hydrogénotartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

56 gélules

112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTE EN ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg gélules

rivastigmine

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

HEXAL AG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE DE LA PLAQUETTE EN ALU/PVC****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rivastigmine HEXAL 6 mg gélules

rivastigmine

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

Chaque gélule contient 6 mg de rivastigmine (sous forme d'hydrogénotartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

56 gélules

112 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, sans les croquer ni les ouvrir. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTE EN ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine HEXAL 6 mg gélules

rivastigmine

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

HEXAL AG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

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

EMBALLAGE DU FLACON EN VERRE
ETIQUETAGE DU FLACON EN VERRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml solution buvable

rivastigmine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium benzoate (E 211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

50 ml en solution buvable

120 ml en solution buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

Après ouverture : 1 mois

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. 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**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Uniquement pour la boîte d'emballage :
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Uniquement pour la boîte d'emballage :
code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Uniquement pour la boîte d'emballage :

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg gélules
Rivastigmine HEXAL 3 mg gélules
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg gélules
Rivastigmine HEXAL 6 mg gélules
rivastigmine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- 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. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

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

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

La substance active de Rivastigmine HEXAL est la rivastigmine.

Rivastigmine HEXAL appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase.

Chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer ou d'une démence liée à la maladie de Parkinson, certaines cellules nerveuses meurent dans le cerveau, entraînant une baisse des taux d'un neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en inhibant les enzymes décomposant l'acétylcholine : l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. En inhibant ces enzymes, Rivastigmine HEXAL permet une augmentation des taux d'acétylcholine dans le cerveau, ce qui contribue à réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer et de la démence associée à la maladie de Parkinson.

Rivastigmine HEXAL est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'une démence d'intensité légère à modérée liée à la maladie d'Alzheimer, une affection cérébrale d'évolution progressive qui entraîne une altération graduelle de la mémoire, des facultés intellectuelles et du comportement. Les gélules et la solution buvable peuvent également être utilisées pour le traitement de la démence chez les adultes atteints de la maladie de Parkinson

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivastigmine HEXAL

Ne prenez jamais Rivastigmine HEXAL

- si vous êtes allergique à la rivastigmine (la substance active de Rivastigmine HEXAL) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez déjà présenté une réaction cutanée suggérant une dermatite allergique de contact à la rivastigmine.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rivastigmine HEXAL

- si vous présentez, ou avez déjà présenté des problèmes cardiaques tels que des battements de cœur irréguliers ou lents, un allongement de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointe, ou si vous avez un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère actif de l'estomac.
- si vous avez, ou avez eu, des difficultés à uriner.
- si vous avez, ou avez eu, des crises convulsives.
- si vous avez, ou avez eu, de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance rénale.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique.
- si vous souffrez de tremblements.
- si vous avez un poids corporel bas.
- si vous avez des manifestations gastro-intestinales telles que nausées (mal au cœur), vomissements, et diarrhées. Vous pourriez vous déshydrater (perte importante de liquide) si les vomissements ou les diarrhées sont prolongés.

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

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

Enfants et les adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Rivastigmine HEXAL dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Autres médicaments et Rivastigmine HEXAL

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

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

Rivastigmine HEXAL ne doit pas être utilisé en même temps que le métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et les vomissements). Prendre ces deux médicaments en même temps pourrait provoquer des problèmes tels que des membres raides et les mains qui tremblent.

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

Prudence lorsque HEXAL est pris simultanément avec des bêtabloquants (des médicaments tels que l'aténolol utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine et autres maladies cardiaques). Prendre ces deux médicaments en même temps pourrait provoquer des problèmes tels que le ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie), qui pourrait entraîner un malaise ou une perte de connaissance.

Prudence lorsque Rivastigmine HEXAL est pris en association avec d'autres médicaments pouvant affecter votre rythme cardiaque ou l'activité électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse,

demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, le bénéfice de Rivastigmine HEXAL doit être évalué au regard des effets possibles pour votre enfant à naître. Rivastigmine HEXAL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devriez pas allaiter pendant votre traitement par Rivastigmine HEXAL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. Comment prendre Rivastigmine HEXAL

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

Comment débiter le traitement

Votre médecin vous dira quelle dose de Rivastigmine HEXAL qui vous devez prendre.

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

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

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

Prendre votre traitement

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Rivastigmine HEXAL

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

Très fréquent (peut affecter plus de 1 patient sur 10)

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

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

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

Peu fréquent (peut affecter 1 patient sur 100)

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

Rare (peut affecter 1 patient sur 1 000)

- Douleurs dans la poitrine
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives
- Ulcères gastro-intestinaux.

Très rare (peut affecter 1 patient sur 10 000)

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

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

- Vomissements violents qui peuvent conduire à une rupture du conduit reliant votre bouche à votre estomac (œsophage)
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue ou perte d'appétit)
- Agressivité, sensation d'agitation
- Battements du cœur irréguliers
- Syndrome de la tour de Pise (affection impliquant une contraction musculaire involontaire avec une flexion anormale du corps et de la tête sur un côté)

Patients atteints de démence et de la maladie de Parkinson

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

Très fréquent (peut affecter plus d'1 patient sur 10)

- Tremblements
- Évanouissement
- Chute accidentelle

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

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

Peu fréquent (peut affecter 1 patient sur 100)

- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements

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

Fréquent (peut affecter 1 patient sur 10)

- Fièvre
- Confusion sévère
- Incontinence urinaire (incapacité de contrôler correctement l'émission d'urine)

Peu fréquent (peut affecter 1 patient sur 100)

- Hyperactivité (niveau élevé d'activité, agitation)

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles)

- Réaction allergique à l'endroit où le dispositif transdermique est utilisé, telle que cloques ou inflammation de la peau

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

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 HEXAL

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette, l'étiquette du flacon et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rivastigmine HEXAL

- La substance active est la rivastigmine.
- Les autres composants sont: l'hypromellose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline, la silice colloïdale anhydre, la gélatine, l'oxyde de fer jaune, l'oxyde de fer rouge, le dioxyde de titane et la gomme-laque.

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

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

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

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

Comment se présente Rivastigmine HEXAL et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de Rivastigmine HEXAL 1,5 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête jaune et un corps jaune, avec une impression rouge « RIV 1,5 mg » sur le corps.
- Les gélules de Rivastigmine HEXAL 3 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête orange et un corps orange, avec une impression rouge « RIV 3 mg » sur le corps.
- Les gélules de Rivastigmine Sandoz 4,5 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête rouge et un corps rouge, avec une impression blanche « RIV 4,5 mg » sur le corps.
- Les gélules de Rivastigmine HEXAL 6 mg qui contiennent une poudre blanc-cassé à légèrement jaune, ont une tête rouge et un corps orange, avec une impression rouge « RIV 6 mg » sur le corps.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice : information du patient

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml solution buvable rivastigmine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- 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. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

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

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

La substance active de Rivastigmine HEXAL est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer ou d'une démence liée à la maladie de Parkinson, certaines cellules nerveuses meurent dans le cerveau, entraînant une baisse des taux d'un neurotransmetteur appelé acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La rivastigmine agit en inhibant les enzymes décomposant l'acétylcholine : l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. En inhibant ces enzymes, Rivastigmine HEXAL permet une augmentation des taux d'acétylcholine dans le cerveau, ce qui contribue à réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer et de la démence associée à la maladie de Parkinson.

Rivastigmine HEXAL est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'une démence d'intensité légère à modérée liée à la maladie d'Alzheimer, une affection cérébrale d'évolution progressive qui entraîne une altération graduelle de la mémoire, des facultés intellectuelles et du comportement. Les gélules et la solution buvable peuvent également être utilisées pour le traitement de la démence chez les adultes atteints de la maladie de Parkinson

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivastigmine HEXAL

Ne prenez jamais Rivastigmine HEXAL

- si vous êtes allergique à la rivastigmine (la substance active de Rivastigmine HEXAL) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez déjà présenté une réaction cutanée suggérant une dermatite allergique de contact à la rivastigmine.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rivastigmine HEXAL

- si vous présentez, ou avez déjà présenté des problèmes cardiaques tels que des battements de cœur irréguliers ou lents, un allongement de l'intervalle QTc, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointe, ou si vous avez un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère actif de l'estomac.
- si vous avez, ou avez eu, des difficultés à uriner.
- si vous avez, ou avez eu, des crises convulsives.
- si vous avez, ou avez eu, de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance rénale.
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique.
- si vous souffrez de tremblements.
- si vous avez un poids corporel bas.
- si vous avez des manifestations gastro-intestinales telles que nausées (mal au cœur), vomissements, et diarrhées. Vous pourriez vous déshydrater (perte importante de liquide) si les vomissements ou les diarrhées sont prolongés.

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

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

Enfants et les adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Rivastigmine HEXAL dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

L'utilisation de Rivastigmine HEXAL chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans) n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Rivastigmine HEXAL

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

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

Rivastigmine HEXAL ne doit pas être utilisé en même temps que le métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et les vomissements). Prendre ces deux médicaments en même temps pourrait provoquer des problèmes tels que des membres raides et les mains qui tremblent.

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

Prudence lorsque HEXAL est pris simultanément avec des bêtabloquants (des médicaments tels que l'aténolol utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine et autres maladies cardiaques). Prendre ces deux médicaments en même temps pourrait provoquer des problèmes tels que le ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie), qui pourrait entraîner un malaise ou une perte de connaissance.

Prudence lorsque Rivastigmine HEXAL est pris en association avec d'autres médicaments pouvant affecter votre rythme cardiaque ou l'activité électrique de votre cœur (prolongation de l'intervalle QT).

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Si vous êtes enceinte, les bénéfices de Rivastigmine HEXAL doivent être évalués au regard des effets possibles pour votre enfant à naître. Rivastigmine HEXAL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devriez pas allaiter pendant votre traitement par Rivastigmine HEXAL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Rivastigmine HEXAL contient du sel de benzoate et du sodium

Ce médicament contient 1 mg de sodium benzoate dans chaque ml de solution buvable.

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

3. Comment prendre Rivastigmine HEXAL

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

Comment débiter le traitement

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

- Les traitements débute habituellement à de faibles doses.
- Votre médecin augmentera progressivement la dose en fonction de votre réponse au traitement.
- La dose la plus élevée qui devrait être prise est de 6 mg (correspondant à 3 ml) deux fois par jour.

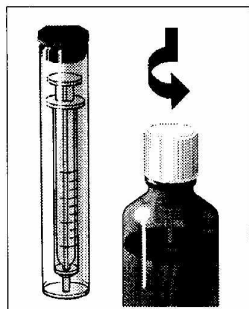
Votre médecin évaluera régulièrement si le médicament est efficace pour vous. Il surveillera également votre poids durant la période où vous prendrez ce traitement.

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

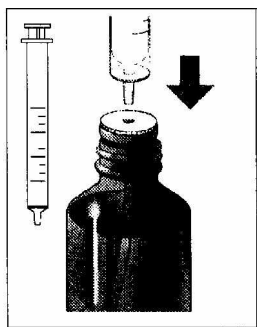
Prise du médicament

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

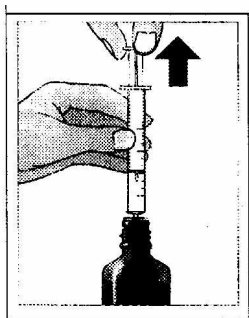
Comment utiliser ce médicament



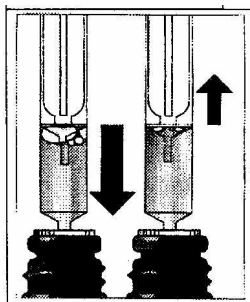
1. Préparation du flacon et de la seringue doseuse
 - Retirer la seringue doseuse de son étui protecteur.
 - Pour ouvrir le flacon, tourner le bouchon de sécurité-enfant tout en l'enfonçant.



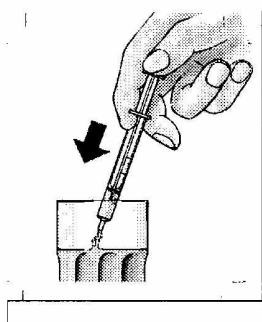
2. Fixation de la seringue au flacon
 - Introduire l'extrémité de la seringue doseuse dans l'orifice au centre du bouchon blanc.



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



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



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



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

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

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

Si vous oubliez de prendre Rivastigmine HEXAL

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

Très fréquent (peut affecter plus d'1 patient sur 10)

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

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

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

Peu fréquent (peut affecter 1 patient sur 100)

- Dépression

- Difficulté à s'endormir
- Évanouissement ou de chutes accidentelles
- Altération de la fonction du foie

Rare (peut affecter 1 patient sur 1 000)

- Douleurs dans la poitrine,
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Crises convulsives
- Ulcères gastro-intestinaux.

Très rare (peut affecter 1 patient sur 10 000)

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

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles)

- Vomissements violents qui peuvent conduire à une rupture du conduit reliant votre bouche à votre estomac (œsophage)
- Déshydratation (perte importante de liquide)
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexpliquées, vomissements, fatigue ou perte d'appétit)
- Agressivité, sensation d'agitation
- Battements du cœur irréguliers
- Syndrome de la tour de Pise (affection impliquant une contraction musculaire involontaire avec une flexion anormale du corps et de la tête sur un côté)

Patients atteints de démence et de la maladie de Parkinson

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

Très fréquent (peut affecter plus d' 1 patient sur 10)

- Tremblements
- Évanouissement
- Chute accidentelle

Fréquent (peut affecter 1 patient sur 10)

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

Peu fréquent (peut affecter 1 patient sur 100)

- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements

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

Fréquent (peut affecter 1 patient sur 10)

- Fièvre
- Confusion sévère
- Incontinence urinaire (incapacité de contrôler correctement l'émission d'urine)

Peu fréquent (peut affecter 1 patient sur 100)

- Hyperactivité (niveau élevé d'activité, agitation)

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles)

- Réaction allergique à l'endroit où le dispositif transdermique est utilisé, telle que cloques ou inflammation de la peau

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

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 HEXAL

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du flacon et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Conserver en position verticale.

Utilisez Rivastigmine HEXAL solution buvable dans le mois suivant l'ouverture du flacon.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rivastigmine HEXAL

- La substance active est l'hydrogénotartrate de rivastigmine. Chaque ml contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 2 mg de rivastigmine base.
- Les autres composants sont : benzoate de sodium, acide citrique, citrate de sodium, colorant jaune de quinoléine hydrosoluble (E104) et eau purifiée. Voir rubrique 2, « Rivastigmine HEXAL contient du sel de benzoate et du sodium ».

Comment se présente Rivastigmine HEXAL et contenu de l'emballage extérieur

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600

Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 56,
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: +43 (0)1 480 56 03

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντιζ31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la rivastigmine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Sur la base des données de la littérature suggérant un lien de causalité entre la rivastigmine et le pleurothotonus rapportant un déchallenge et/ou un rechallenge positif, y compris une relation dose-effet dans certains cas et compte tenu d'un effet de classe potentiel, il est recommandé de modifier les informations sur le produit pour les médicaments contenant de la rivastigmine afin d'inclure l'effet indésirable « pleurothotonus », également connu sous le nom de syndrome de la tour de Pise.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la rivastigmine, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) contenant de la rivastigmine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.