

Rueil-Malmaison, le 6 mai 2010

Information destinée aux professionnels de santé concernant l'usage inadapté et les erreurs médicamenteuses associés aux dispositifs transdermiques d'Exelon®

Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Novartis souhaite rappeler aux professionnels de santé l'importance du bon usage des dispositifs transdermiques d'Exelon®¹ (dispositifs transdermiques de rivastigmine).

Messages importants

- **Des cas d'erreurs médicamenteuses et d'usage inadapté des dispositifs transdermiques d'Exelon® ont été rapportés dont certains ont entraîné des cas de surdosage en rivastigmine. Les symptômes liés au surdosage comprennent nausées, vomissements, diarrhée, hypertension et hallucinations.**
- **Les causes les plus fréquemment rapportées sont l'oubli de retrait du dispositif transdermique, avec comme conséquence l'application de plus d'un dispositif transdermique à la fois.**
- **Il est important que les professionnels de santé informent les patients et les personnes aidantes des techniques d'utilisation appropriée des dispositifs transdermiques.**
En particulier :
 - **Un seul dispositif transdermique par jour doit être appliqué sur une peau saine, et sur une des zones corporelles recommandées : le haut ou le bas du dos, le haut des bras ou la poitrine ;**
 - **Le dispositif transdermique doit être remplacé par un nouveau après 24 heures. Le dispositif transdermique du jour précédent doit être retiré avant l'application d'un nouveau sur une zone cutanée différente ;**
 - **L'application du dispositif transdermique sur la même zone cutanée doit être évitée pendant 14 jours afin de limiter le risque d'irritation cutanée ;**
 - **Le dispositif transdermique ne doit pas être coupé.**

¹ Au sein de l'Union européenne, les dispositifs transdermiques d'Exelon® sont indiqués dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Les dispositifs transdermiques d'Exelon® sont disponibles sous forme de 2 dosages 4,6 mg /24 heures et 9,5 mg /24 heures. Le traitement est initié avec 4,6 mg /24 heures. Après un minimum de quatre semaines de traitement et si la posologie est bien tolérée selon le médecin traitant, la dose doit être augmentée en utilisant 9,5 mg/24 heures, qui est la dose efficace recommandée.

Informations complémentaires concernant les erreurs médicamenteuses et l'usage inadapté

Des cas d'erreurs médicamenteuses et d'usage inadapté ont été rapportés depuis la commercialisation des dispositifs transdermiques d'Exelon®. Les erreurs les plus fréquemment rapportées sont des erreurs d'administration du médicament, un mauvais usage et l'administration de doses incorrectes. Les causes les plus fréquemment rapportées sont l'oubli de retrait du dispositif transdermique et l'application de plus d'un dispositif transdermique à la fois. D'autres erreurs fréquentes sont liées à l'application sur des zones cutanées non recommandées ou sur une même zone cutanée pendant plusieurs semaines, au découpage du dispositif transdermique, et à des erreurs de dose (lors de la prescription ou la délivrance). Ces erreurs sont le fait des professionnels de santé, des personnes aidantes et des patients eux-mêmes.

Des cas de surdosage en rivastigmine résultant d'erreurs médicamenteuses et d'usage inadapté des dispositifs transdermiques d'Exelon® (par exemple l'application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés. Les symptômes caractéristiques du surdosage incluent nausées, vomissements, diarrhée, hypertension et hallucinations. Une bradycardie et/ou une syncope pouvant être associées à un malaise ou à des chutes peuvent également survenir. D'une façon générale, les erreurs médicamenteuses et usages inadaptés, s'ils ne sont pas pris en charge à temps et de manière adaptée, peuvent avoir des conséquences médicales graves pouvant aller jusqu'au décès. En cas de surdosage, tous les dispositifs transdermiques d'Exelon® doivent être immédiatement retirés.

Pour toute information complémentaire concernant la prise en charge du surdosage lié aux dispositifs transdermiques d'Exelon®, veuillez-vous référer à la rubrique 4.9 « Surdosage » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et à la Notice Patient ci-joints.

Informations complémentaires destinées aux professionnels de santé

Les professionnels de santé doivent être bien informés sur l'utilisation et les techniques d'application du dispositif transdermique d'Exelon® comme décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Ils doivent suivre les instructions « COMMENT UTILISER EXELON » décrites dans la rubrique 3 de la Notice Patient ci-jointe. En conséquence, les médecins doivent informer clairement les patients et les personnes aidantes avant d'instaurer un traitement par dispositif transdermique d'Exelon®. Le traitement par la rivastigmine ne doit être instauré que si une personne aidante est disponible pour administrer et surveiller régulièrement le traitement.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation d'Exelon® (rivastigmine), vous pouvez contacter notre service d'Information et Communication Médicales (tél. : 01.55.47.66.00 - e-mail : icm.phfr@novartis.com).

Dr. Danièle Girault
Directeur Exécutif Affaires Cliniques

Sylvie Gauthier-Dassenoy
Pharmacien Responsable
Directeur Exécutif Affaires Pharmaceutiques

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- 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 leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Exelon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Exelon
3. Comment utiliser Exelon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exelon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE EXELON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

La substance active d'Exelon est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées inhibiteurs de la cholinestérase. Exelon est utilisé dans le traitement des troubles de la mémoire chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER EXELON

N'utilisez jamais Exelon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la rivastigmine (substance active d'Exelon) ou à l'un des autres composants dont la liste figure à la rubrique 6 de cette notice.
- si vous avez eu une réaction allergique à un médicament du même type.

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

Faites attention avec Exelon

- si vous avez, ou avez eu, un rythme cardiaque irrégulier.
- si vous avez, ou avez eu, un ulcère de l'estomac.
- si vous avez, ou avez eu, des difficultés à uriner.
- si vous avez, ou avez eu, des crises convulsives.
- si vous avez, ou avez eu, de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère.
- si vous souffrez de tremblements.
- si vous avez un poids corporel bas.
- si vous souffrez d'une maladie du foie.

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

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

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

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Exelon peut interférer avec des médicaments anticholinergiques (médicaments utilisés pour soulager des crampes d'estomac ou des spasmes, traiter une maladie de Parkinson ou prévenir le mal des transports).

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

Aliments et boissons

Les aliments et les boissons n'ont pas d'effet sur l'utilisation des dispositifs transdermiques d'Exelon parce que la rivastigmine pénètre dans le sang à travers la peau.

Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Si vous êtes enceinte, les bénéfices de l'utilisation des dispositifs transdermiques d'Exelon doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour votre enfant à naître.

Vous ne devez pas allaiter durant un traitement par les dispositifs transdermiques d'Exelon.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT UTILISER EXELON

Respectez toujours la posologie des dispositifs transdermiques d'Exelon indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

IMPORTANT : Vous ne devez utiliser qu'un seul dispositif transdermique d'Exelon à la fois. Retirez le dispositif transdermique de la veille avant d'appliquer un dispositif neuf. Ne découpez pas le dispositif transdermique.

Début du traitement

Votre médecin vous dira quel est le dosage d'Exelon dispositif transdermique qui vous convient.

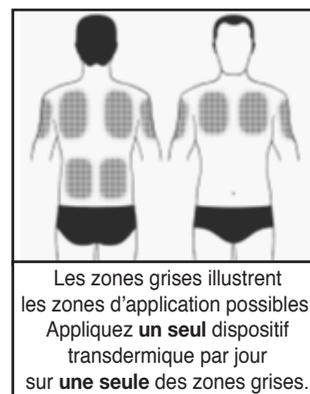
- En général, le traitement débute avec Exelon 4,6 mg/24 h.
- La dose quotidienne habituelle est Exelon 9,5 mg/24 h.
- Il faut utiliser un seul dispositif transdermique à la fois ; le dispositif transdermique doit être remplacé par un nouveau après 24 heures.

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

Si vous n'avez pas utilisé de dispositif pendant plusieurs jours, parlez-en à votre médecin avant d'en appliquer un autre ; n'appliquez pas le prochain dispositif transdermique avant d'avoir consulté votre médecin.

Où appliquer votre dispositif transdermique d'Exelon

- Avant d'appliquer le dispositif transdermique, assurez-vous que :
 - votre peau est propre et sèche, et sans poils,
 - qu'aucune poudre, huile, crème hydratante ou lotion qui pourrait empêcher le dispositif transdermique d'adhérer correctement sur la peau n'a été appliquée,
 - votre peau ne présente pas de coupure, d'éruption et/ou d'irritation.
- Enlevez minutieusement le dispositif transdermique précédent avant d'en appliquer un nouveau. Le fait d'avoir plusieurs dispositifs transdermiques collés sur votre corps peut vous exposer à une quantité trop importante de ce médicament, ce qui peut potentiellement être dangereux.
- Appliquez **un seul** dispositif transdermique par jour sur **une seule** des zones suivantes : sur le haut **ou** le bas du dos, le haut du bras **ou** la poitrine (évitiez de l'appliquer sur les seins). Ne l'appliquez pas à des endroits où il pourrait être décollé par des vêtements serrés.



Lors du remplacement du dispositif transdermique, appliquez le nouveau dispositif à un endroit différent à chaque fois (par exemple sur le côté droit du corps un jour, puis sur le côté gauche le lendemain, et sur le haut du corps un jour, puis sur le bas du corps le lendemain). N'appliquez pas un nouveau dispositif transdermique 2 fois au même endroit pendant 14 jours.

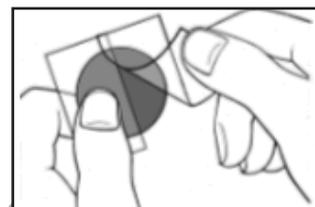
Comment appliquer votre dispositif transdermique d'Exelon

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

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



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



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



- Appuyez ensuite fermement sur le dispositif transdermique avec la main pour que les bords adhèrent bien.



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

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

Comment retirer votre dispositif transdermique d'Exelon

Tirez doucement sur un bord du dispositif transdermique pour le décoller complètement de la peau.

Comment éliminer votre dispositif transdermique d'Exelon

Après avoir retiré le dispositif transdermique, pliez-le en deux, faces adhésives à l'intérieur, et appuyez pour les faire adhérer l'une à l'autre. Remettez le dispositif transdermique usagé dans son sachet et éliminez-le en veillant à ce que les enfants ne puissent pas le manipuler. Ne touchez pas vos yeux avec vos doigts et lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après avoir retiré le dispositif transdermique.

Si votre commune incinère les déchets domestiques, vous pouvez jeter le dispositif adhésif avec vos ordures ménagères. Sinon, rappez les dispositifs transdermiques usagés à une pharmacie, de préférence dans l'emballage d'origine.

Pouvez-vous prendre un bain, nager ou vous mettre au soleil lorsque vous portez votre dispositif transdermique d'Exelon ?

- Les bains, la natation ou les douches n'altèrent pas le dispositif transdermique. Vérifiez que le dispositif transdermique ne s'est pas décollé pendant ces activités.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être exposé pendant une longue période à une source de chaleur externe (ex : soleil excessif, sauna, solarium).

Que faut-il faire si votre dispositif transdermique se détache

Si le dispositif transdermique s'est détaché, appliquez-en un nouveau pendant le reste de la journée, puis remplacez-le au moment habituel le lendemain.

Quand faut-il appliquer votre dispositif transdermique d'Exelon et pendant combien de temps

Pour que le traitement soit bénéfique, vous devez appliquer un nouveau dispositif transdermique chaque jour, de préférence au même moment de la journée.

Si vous avez utilisé plus d'Exelon que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez d'utiliser Exelon

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

Si vous arrêtez d'utiliser Exelon

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

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

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 INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, les dispositifs transdermiques d'Exelon peuvent provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il se peut que vous constatiez des effets indésirables plus fréquemment au début du traitement ou lors d'augmentations de la dose. Le plus souvent, ils disparaîtront progressivement au fur et à mesure que votre organisme s'habitue au médicament. Des réactions digestives (gastro-intestinales) telles que mal au cœur (nausées) et vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents (moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100). Les autres effets indésirables fréquents sont : diarrhée, brûlures d'estomac, douleurs d'estomac, perte d'appétit, perte de poids, infections urinaires, maux de tête, faiblesse, fatigue, anxiété, dépression, évanouissements, éruptions cutanées, réactions cutanées au site d'application (rougeur, démangeaisons, irritation, gonflement), confusion sévère et fièvre.

Certains effets indésirables peuvent devenir graves :

Effets indésirables peu fréquents (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1 000) : troubles du rythme cardiaque (ralentissement des battements du cœur), hallucinations et ulcère gastrique, très rare (moins de 1 patient sur 10 000) : rigidité des membres et tremblement des mains.

D'autres effets indésirables ont été rapportés après la mise sur le marché des dispositifs transdermiques d'Exelon : augmentation de la pression artérielle, réaction allergique au niveau du site d'application (par exemple vésicules, inflammation cutanée), accélération des battements cardiaques, irrégularité des battements cardiaques, inflammation du pancréas (douleur importante du haut de l'estomac, souvent accompagnée de nausées et de vomissements), chute, convulsion, aggravation d'une maladie de Parkinson (tremblement, raideur, trouble de la marche).

Si vous développez l'un de ces effets indésirables, retirez immédiatement le dispositif transdermique et prévenez immédiatement votre médecin.

Les autres effets indésirables qui ont été observés avec les gélules et la solution buvable d'Exelon sont :

Très fréquent (plus de 1 patient sur 10) : vertiges.

Fréquent (moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100) : agitation, somnolence, sensation de malaise général, tremblements, confusion et augmentation de la sudation.

Peu fréquent (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1 000) : troubles du sommeil, modifications des tests de la fonction hépatique et chutes accidentelles.

Rare (moins de 1 patient sur 1 000 mais plus de 1 patient sur 10 000) : convulsions, ulcères de l'intestin, douleur dans la poitrine (probablement causée par un spasme coronaire).

Très rare (moins de 1 patient sur 10 000) : rythme cardiaque irrégulier (par exemple : accélération du rythme cardiaque), augmentation de la tension artérielle, inflammation du pancréas (douleurs importantes du haut de l'estomac, associées fréquemment à des nausées et des vomissements), hémorragies gastro-intestinales (présence de sang dans les selles ou lors de vomissements), hallucinations.

Il a aussi été rapporté des vomissements sévères qui peuvent conduire à une rupture de l'œsophage.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EXELON

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Exelon après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le sachet. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Conserver le dispositif transdermique dans le sachet jusqu'à son utilisation.
- Ne pas utiliser un dispositif transdermique endommagé ou dont le sachet était ouvert.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Exelon

- La substance active est la rivastigmine.
 - Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique : chaque dispositif transdermique libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 5 cm² contient 9 mg de rivastigmine.
 - Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique : chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 10 cm² contient 18 mg de rivastigmine.
- Les autres composants sont : film de téréphtalate de polyéthylène laqué, alpha-tocophérol, poly(butylméthacrylate, méthyl-méthacrylate), copolymère acrylique, huile de silicone, diméticone, film de polyester recouvert de fluoropolymère.

Qu'est-ce que Exelon et contenu de l'emballage extérieur

Chaque dispositif transdermique se présente sous forme de dispositif transdermique mince composé de trois couches. La couche extérieure est beige et porte les mentions suivantes :

- « Exelon », «4.6 mg/24 h » et « AMCX »,
- « Exelon », «9.5 mg/24 h » et « BHD1 ».

Chaque dispositif transdermique est contenu dans un sachet scellé. Les dispositifs transdermiques sont présentés en boîtes contenant 7 ou 30 sachets et en conditionnements multiples contenant 60 (2 x 30) ou 90 (3 x 30) sachets. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Opinion du CHMP reçue le 18 mars 2010,
en attente de la décision de la Commission Européenne

MENTIONS LÉGALES A MAXIMA - EXELON® 4,6 mg/24 h et 9,5 mg/24 h - dispositif transdermique rivastigmine. FORMES ET PRÉSENTATIONS

ET COMPOSITION : Exelon 4,6 mg/24 h : chaque dispositif se présente sous forme d'un dispositif transdermique, mince, de type matrice composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 4,6 mg/24 h » et « AMCX ». Boîte de 30 sachets « sécurité enfant ». Chaque dispositif transdermique libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 5 cm² contient 9 mg de rivastigmine. Exelon 9,5 mg/24 h : Chaque dispositif se présente sous forme d'un dispositif transdermique, mince, de type matrice composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 9,5 mg/24 h » et « BHD1 ». Boîte de 30 sachets « sécurité enfant ». Chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 10 cm² contient 18 mg de rivastigmine. Excipients communs : couche support : film de téréphtalate de polyéthylène laqué. Matrice délivrant le produit : alpha-tocophérol, poly(butylméthacrylate, méthyl-méthacrylate), copolymère acrylique. Matrice adhésive : alpha-tocophérol, huile de silicone, diméticone. Membrane libératrice : film de polyester recouvert de fluoropolymère.

DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Posologie et mode d'administration : Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Comme pour tout traitement instauré chez des patients atteints de démence, le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si une personne aidante peut administrer et surveiller régulièrement le traitement.

Posologie :

Dispositifs transdermiques	Dose initiale de rivastigmine	Dose libérée de rivastigmine <i>in vivo</i> par 24 heures
Exelon 4,6 mg/24 h	9 mg	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 h	18 mg	9,5 mg

Dose initiale : Le traitement doit être instauré avec 4,6 mg/24 h. Après un minimum de quatre semaines de traitement et si la posologie est bien tolérée selon le médecin traitant, la dose doit être augmentée en utilisant 9,5 mg/24 h, qui est la dose efficace recommandée. **Dose d'entretien :** 9,5 mg/24 h est la dose d'entretien quotidienne recommandée, qui peut être poursuivie aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. En cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, le traitement doit être interrompu temporairement jusqu'à la résolution de ces effets indésirables. Le traitement par dispositif transdermique pourra être repris à la même dose si le traitement n'est interrompu que quelques jours. Dans le cas contraire, le traitement devra être repris avec 4,6 mg/24 h. Coût de traitement journalier : 2,97 € (1 dispositif transdermique d'Exelon 4,6 mg/24 h) ; 2,97 € (1 dispositif transdermique d'Exelon 9,5 mg/24 h).

Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques : Sur la base d'une exposition comparable entre la rivastigmine orale et transdermique (cf. Propriétés pharmacocinétiques), les patients traités par Exelon gélules ou solution buvable peuvent passer aux dispositifs transdermiques d'Exelon comme suit : • Un patient prenant une dose de 3 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h. • Un patient prenant une dose de 6 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h. • Un patient à une dose stable et bien tolérée de 9 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Si la dose orale de 9 mg/jour n'est pas stable et bien tolérée, un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h est recommandé. • Un patient prenant une dose de 12 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Après un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h et si ceux-ci sont bien tolérés après un minimum de 4 semaines de traitement, la dose de 4,6 mg/24 h doit être augmentée à 9,5 mg/24 h qui est la dose efficace recommandée. Il est recommandé d'appliquer le premier dispositif transdermique le lendemain de la dernière dose orale. **Mode d'administration :** Les dispositifs transdermiques doivent être appliqués une fois par jour sur une peau saine, propre et sèche, sans pilosité, sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, à un endroit où il ne risque pas d'être décollé par des vêtements serrés. Du fait de la diminution de la biodisponibilité de la rivastigmine observée lorsque le dispositif transdermique est utilisé sur la cuisse ou l'abdomen, il n'est pas recommandé de l'appliquer sur ces régions du corps. Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué sur une zone cutanée présentant une rougeur, une irritation ou une coupure. Il faut éviter d'appliquer le dispositif sur la même zone cutanée pendant 14 jours afin de minimiser le risque potentiel d'irritation cutanée. Le dispositif transdermique doit être pressé fermement jusqu'à ce que les bords adhèrent bien à la peau. Il peut être utilisé dans toutes les situations de la vie quotidienne, y compris les bains et par temps chaud. Le dispositif transdermique doit être remplacé par un nouveau après 24 heures. Le patient ne doit porter qu'un seul dispositif transdermique à la fois (cf. Surdosage). Le dispositif transdermique ne doit pas être découpé. Les patients et les personnes aidantes doivent en être informés clairement. Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Enfants et adolescents (en dessous de 18 ans) : La rivastigmine ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies, notamment lors des modifications de dose. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être repris avec 4,6 mg/24 h. Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements sont liés à la dose et peuvent survenir lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (cf. Effets indésirables). Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et prenant des inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la rivastigmine, peuvent perdre du poids. Durant le traitement par les dispositifs transdermiques d'Exelon, le poids des patients doit être surveillé. Les dispositifs transdermiques d'Exelon seront prescrits avec prudence : • chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) (cf. Effets indésirables) • chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients qui y sont prédisposés, la rivastigmine étant susceptible d'augmenter la sécrétion gastrique (cf. Effets indésirables) • chez les patients prédisposés à une rétention urinaire et des convulsions car les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver de telles maladies • chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive. La rivastigmine peut exacerber ou induire les symptômes extrapyramidaux. Tout contact avec les yeux doit être évité après manipulation des dispositifs transdermiques d'Exelon (cf. Données de sécurité préclinique). Populations à risque : • Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et en conséquence être plus susceptibles d'arrêter le traitement. • Atteinte hépatique : les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative ont plus de risques de développer des effets indésirables (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune étude d'interaction particulière n'a été réalisée avec les dispositifs transdermiques d'Exelon. En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire. En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques. Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine orale et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine orale n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine orale et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque. Il n'a pas été observé de modification de la cinétique de la rivastigmine ou de risque accru d'effets indésirables cliniquement significatifs en cas d'administration concomitante de rivastigmine avec des médicaments prescrits couramment tels que les anti-acides, les anti-émétiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les agents inotropes, les anti-angineux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les œstrogènes, les analgésiques, les benzodiazépines et les antihistaminiques. Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables. **Fécondité, grossesse et allaitement :** Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle. 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. 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. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire une syncope ou un état confusionnel. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints d'une démence et traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de manière complexe, devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant. **Effets indésirables :** L'incidence globale d'événements indésirables (EI) chez les patients traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h a été inférieure à celle observée chez les patients traités par Exelon gélule à raison de 3 à 12 mg/jour (50,5% avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h *versus* 63,3% avec les gélules d'Exelon ; des EI ont été mentionnés par 46% des patients sous placebo). Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients sous traitement actif ont été les effets gastro-intestinaux, incluant nausées et vomissements ; leur

incidence a été significativement plus faible dans le groupe Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique que dans le groupe Exelon gélule (nausées : 7,2% versus 23,1%, vomissements : 6,2% versus 17% ; des nausées et des vomissements ont été rapportés par respectivement 5% et 3,3% des patients sous placebo). Le Tableau 1 présente les effets indésirables (événements raisonnablement considérés comme ayant une relation causale avec le médicament) décrits chez 291 patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon à la dose cible de 9,5 mg/24 h (4,6 mg/24 h puis titration à 9,5 mg/24 h) dans le cadre d'une étude clinique spécifique de 24 semaines en double aveugle, contrôlée contre placebo et contre comparateur actif. Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Infections et infestations	
Fréquent :	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Anxiété, dépression, état confusionnel
Indéterminée :	Hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalée, syncope
Très rare :	Symptômes extrapyramidaux
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Bradycardie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Nausée, vomissement, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent :	Ulcère gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Réactions cutanées au site d'application (par exemple érythème, prurit, œdème, dermatite, irritation cutanée), état asthénique (par exemple fatigue, asthénie), pyrexie, perte de poids

Lorsque des doses supérieures à 9,5 mg/24 h ont été utilisées dans l'étude ci-dessus, la fréquence des vertiges, insomnies, agitation, perte d'appétit, fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque a été plus élevée qu'avec 9,5 mg/24 h ou le placebo, ce qui semble indiquer une relation dose-effet. Mais ces effets n'ont pas été plus fréquents avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h qu'avec le placebo. Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été identifiés suite à des notifications spontanées recueillies depuis la mise sur le marché. Cependant, ces effets étant rapportés sur la base du volontariat au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Affections du système nerveux	
Indéterminée :	Aggravation de la maladie de Parkinson, convulsions
Affections cardiaques	
Indéterminée :	Bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie
Affections vasculaires	
Indéterminée :	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée :	Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée :	Prurit, éruption, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée :	Chute, hypersensibilité au site d'application (par exemple érythème, prurit, irritation cutanée, éruption, vésicules)

Les effets indésirables suivants n'ont été observés qu'avec les gélules et la solution buvable d'Exelon et n'ont pas été décrits dans les études cliniques avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h : vertiges (très fréquent) ; agitation, somnolence, malaise, tremblements, confusion, augmentation de la sudation (fréquent) ; insomnie, chute accidentelle, élévation des enzymes hépatiques (peu fréquent) ; convulsions, ulcères duodénaux, angine de poitrine (rare) ; arythmie cardiaque (par exemple : bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie), hypertension, pancréatite, hémorragie gastro-intestinale, hallucinations (très rare) ; quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (indéterminée). **Irritation cutanée** : Dans les études cliniques, les réactions cutanées ont été évaluées lors de chaque visite à l'aide d'une échelle de cotation de l'irritation cutanée mesurant le degré d'érythème, d'œdème, de desquamation, de fissures, de prurit et de douleur/sensation de piqûre ou de brûlure au site d'application. Le symptôme le plus fréquemment observé a été un érythème, qui a disparu dans les 24 heures chez la plupart des patients. Dans une étude en double aveugle de 24 semaines, les symptômes les plus fréquemment observés (échelle de cotation de l'irritation cutanée) avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h ont été un érythème très léger (21,8%), léger (12,5%) ou modéré (6,5%) ou un prurit très léger (11,9%), léger (7,3%) ou modéré (5,0%). Les symptômes sévères les plus fréquemment observés avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h ont été un prurit (1,7%) et un érythème (1,1%). Dans la plupart des cas, les irritations cutanées ont été limitées au site d'application et elles n'ont entraîné l'arrêt du traitement que chez 2,4% des patients du groupe Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique. **Surdosage** : **Symptomatologie** : La plupart des cas de surdosage accidentel avec la rivastigmine orale n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de : nausées, vomissements et diarrhée, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg de rivastigmine orale a été rapporté : ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique. Des cas de surdosage survenus avec le dispositif transdermique d'Exelon résultant de mésusages/d'erreurs de dosage (application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. Les symptômes caractéristiques de ces cas de surdosage sont similaires à ceux observés avec les formes orales d'Exelon. **Traitement** : La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 3,4 heures environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, tous les dispositifs transdermiques d'Exelon doivent être retirés immédiatement ; un délai de 24 heures doit être respecté avant d'appliquer un nouveau dispositif transdermique. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des anti-émétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire. En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Anticholinestérasiques, code ATC : N06DA03. La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie d'Alzheimer. La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40% de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic

d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine orale est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine orale, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE. Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer : L'efficacité des dispositifs transdermiques d'Exelon chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines en double aveugle ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 20. L'efficacité a été établie à l'aide d'échelles d'évaluation indépendantes et spécifiques par domaine qui ont été utilisées à des intervalles réguliers pendant la période thérapeutique de 24 semaines. Ces outils sont l'ADAS-Cog (évaluation de la performance cognitive), l'ADCS-CGIC (évaluation compréhensive et globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et l'ADCS-ADL (évaluation réalisée par la personne aidante des activités de la vie quotidienne telles que l'hygiène personnelle, les capacités à se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent). Le Tableau 2 présente les résultats à 24 semaines pour les trois échelles d'évaluation.

Tableau 2

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

* p ≤ 0,05 *versus* placebo

ITT : Intent-To-Treat (Intention de traiter) ; LOCF = Last Observation Carried Forward (Dernières observations rapportées)

¹ Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et valeur initiale comme covariable. Une modification négative de l'ADAS-Cog indique une amélioration. Une modification positive de l'ADCS-ADL indique une amélioration.

² Sur la base du test CMH (test de van Elteren) stratifié par pays. Un score ADCS-CGIC <4 indique une amélioration.

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

Tableau 3

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

*p < 0,05 *versus* placebo

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

Propriétés pharmacocinétiques : Absorption : L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques d'Exelon est lente. Après la première dose, des concentrations plasmatiques détectables sont observées après 0,5 à 1 heure. La C_{max} est atteinte au bout de 10 à 16 heures. Après le pic, les concentrations plasmatiques diminuent lentement pendant la période d'application de 24 heures restante. En cas de doses répétées (comme à l'état d'équilibre), après qu'un dispositif transdermique neuf ait été appliqué, les concentrations plasmatiques commencent par diminuer lentement pendant 40 minutes en moyenne, jusqu'à ce que l'absorption à partir du nouveau dispositif transdermique soit plus rapide que l'élimination, puis les concentrations plasmatiques s'élèvent à nouveau pour atteindre un nouveau pic après 8 heures environ. A l'état d'équilibre, les concentrations résiduelles représentent environ 50% des concentrations maximales, contrairement à l'administration orale, avec laquelle les concentrations sont pratiquement nulles entre les prises. Bien que cela soit moins prononcé qu'avec la formulation orale, l'exposition à la rivastigmine (C_{max} et ASC) est augmentée de façon surproportionnelle (multiplication par 2,6) en passant de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h. L'indice de fluctuation (IF), qui mesure la différence relative entre les concentrations maximales et résiduelles ((C_{max}-C_{min})/C_{moyen}), a été respectivement de 0,58 et 0,77 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 4,6 mg/24 h et les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h, ce qui démontre une fluctuation beaucoup moins importante entre les concentrations résiduelles et maximales qu'avec la formulation orale (IF = 3,96 [6 mg/jour] et 4,15 [12 mg/jour]). La dose de rivastigmine libérée par le dispositif transdermique sur 24 heures (mg/24 h) ne peut directement être égalée à la quantité (mg) de rivastigmine contenue dans la gélule en ce qui concerne la concentration plasmatique sur 24 heures. Après une dose unique, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine (normalisés à la dose/kg de poids corporel) a été de 43% (C_{max}) et 49% (ASC_{0-24h}) avec l'administration transdermique, *versus* 74% et 103% respectivement avec la forme orale. Dans une étude à l'état d'équilibre menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la variabilité interindividuelle a été de 45% (C_{max}) et 43% (ASC_{0-24h}) au maximum après l'utilisation du dispositif transdermique et 71% et 73% respectivement après l'administration de la forme orale. Il a été observé une relation entre l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (rivastigmine et son métabolite NAP226-90) et le poids corporel chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Par rapport à un patient pesant 65 kg, les concentrations de rivastigmine à l'état d'équilibre chez un patient de 35 kg sont multipliées par deux environ, alors que chez un patient pesant 100 kg, elles seront divisées par deux environ. En raison de l'effet du poids sur l'exposition au médicament, une prudence particulière s'impose pendant la période d'augmentation de posologie chez les patients d'un poids très faible (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'exposition (ASC_∞) à la rivastigmine (et à son métabolite NAP226-90) a été plus élevée lorsque le dispositif transdermique était appliqué sur le haut du dos, la poitrine ou le haut du bras, et environ 20 à 30% plus faible lorsqu'il était appliqué sur l'abdomen ou la cuisse. Il n'a pas été observé d'accumulation plasmatique significative de la rivastigmine ou de son métabolite NAP226-90 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à l'exception des concentrations plasmatiques qui ont été plus élevées le deuxième jour de traitement par le dispositif transdermique que le premier jour. Distribution : La liaison de la rivastigmine aux protéines est faible (approximativement 40%). Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg. Métabolisme : La rivastigmine est fortement et rapidement métabolisée ; la demi-vie d'élimination apparente dans le plasma est d'environ 3,4 heures après le retrait du dispositif transdermique. L'élimination est limitée par la vitesse d'absorption (phénomène de « flip-flop »), ce qui explique le t_{1/2} plus long observé avec le dispositif transdermique (3,4 h) par rapport à une administration orale ou intraveineuse (1,4 à 1,7 h). La rivastigmine est métabolisée essentiellement par hydrolyse en son métabolite NAP226-90 par l'acétylcholinestérase. *In vitro*, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minimale de l'acétylcholinestérase (< 10%). Les résultats des études

in vitro et des études effectuées chez l'animal indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est d'environ 130 litres/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et elle n'est plus que de 70 litres/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg, ce qui concorde avec sa pharmacocinétique surproportionnelle non linéaire due à la saturation de son élimination. Le rapport des ASC_∞ métabolite/molécule mère est d'environ 0,7 après l'application du dispositif transdermique *versus* 3,5 après l'administration orale, ce qui indique un métabolisme beaucoup plus faible après l'administration dermique qu'après l'administration orale. La quantité de NAP226-90 formée après l'application du dispositif transdermique est plus faible, probablement du fait de l'absence de métabolisme présystémique (métabolisme de premier passage hépatique), contrairement à l'administration orale. **Élimination** : La rivastigmine inchangée est retrouvée sous forme de traces dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites après l'application du dispositif transdermique. Après administration orale de 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. **Sujets âgés** : L'âge n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon. **Sujets insuffisants hépatiques** : Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques d'Exelon chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Après administration orale chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la C_{max} de la rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée. **Sujets insuffisants rénaux** : Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques d'Exelon chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Après administration orale chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une insuffisance rénale modérée, la C_{max} et l'ASC de la rivastigmine sont plus que doublées comparativement à des sujets sains ; mais il n'a été observé aucune modification de la C_{max} et de l'ASC chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une insuffisance rénale sévère. **Données de sécurité préclinique** : Les études de toxicité à doses orales et topiques répétées réalisées chez la souris, le rat, le chien et le mini-porc ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Dans les études animales, l'administration orale et topique a été limitée en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés. La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses représentant 10⁴ fois l'exposition clinique attendue. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Aucun signe de carcinogénéité n'a été mis en évidence dans les études à doses orales et topiques chez la souris et dans une étude à doses orales chez le rat à la dose maximale tolérée. L'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites a été à peu près équivalente à celle observée chez l'homme aux doses maximales de rivastigmine sous forme de gélules et de dispositifs transdermiques. Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les ratées et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Il n'a pas été mené d'études dermatologiques spécifiques chez les animaux gravides. Les dispositifs transdermiques de rivastigmine n'ont pas induit de phototoxicité. Dans d'autres études de toxicité dermique, il a été observé un léger effet irritant sur la peau des animaux de laboratoire, y compris des témoins. Cela pourrait indiquer que les dispositifs transdermiques d'Exelon peuvent induire un érythème léger chez les patients. Après administration intraoculaire à des lapins dans les premières études d'irritation oculaire, la rivastigmine a provoqué une rougeur et un gonflement de la conjonctive, une opacité cornéenne et un myosis qui ont persisté pendant 7 jours. Les patients et/ou les aidants doivent donc éviter de se toucher les yeux après avoir manipulé le dispositif transdermique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités** : Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du dispositif transdermique, aucune crème, lotion ou poudre ne doit être appliquée sur la zone cutanée où le médicament est collé. **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Le dispositif transdermique doit être conservé dans le sachet jusqu'à son utilisation. **Précautions particulières d'élimination et la manipulation** : Les dispositifs transdermiques usagés doivent être pliés en deux, face adhésive à l'intérieur, replacés dans le sachet d'origine et éliminés en toute sécurité et hors de la portée et de la vue des enfants. Tous les dispositifs transdermiques usagés ou inutilisés doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur ou rapportés à la pharmacie. **Liste I**. Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gériatrie. Boîte de 30 dispositif transdermiques dosées à 4,6 mg / 24 h : EU/1/98/066/020 (17.09.2007, Opinion du CHMP reçue le 18 mars 2010, en attente de la décision de la Commission européenne) ; CIP : 381 947.9. Prix : 89,15 €. Boîte de 30 dispositif transdermiques dosées à 9,5 mg / 24 h : EU/1/98/066/024 (17.09.2007, Opinion du CHMP reçue le 18 mars 2010, en attente de la décision de la Commission européenne) ; CIP : 381 949.1. Prix : 89,15 €. Remb Séc soc à 65 %. Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ - Novartis Europharm Limited** Wiblehurst Road - Horsham - West Sussex RH12 4AB - Royaume-uni - Représentant local : **Novartis Pharma S.A.S** 2 et 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 icm.phfr@novartis.com - Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. **FMA0215-5**.

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».

Opinion du CHMP
en attente de la décision de l'Agence européenne du médicament