

**MENTIONS LEGALES 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 cm<sup>2</sup> 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 « BHDI ». Boîte de 30 sachets « sécurité enfant ».

Chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 10 cm<sup>2</sup> 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**

<b>Dispositifs transdermiques</b>	<b>Dose initiale de rivastigmine</b>	<b>Dose libérée de rivastigmine <i>in vivo</i> par 24 heures</b>
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. 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 utilisé 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 duodéal 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.

### **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 légère à modérée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints d'une démence et traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe, devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

### **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.

Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition, les plus fréquents d'abord, en utilisant la règle 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 1**

<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent :	Infection urinaire
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent :	Anorexie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent :	Anxiété, dépression, état confusionnel
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	Céphalée, syncope
Très rare :	Symptômes extrapyramidaux
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent :	Bradycardie
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent :	Nausée, vomissement, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent :	Ulcère gastrique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	Rash
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
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 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 (inconnu).

#### 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 piquûre ou de brûlure au site d'application. Le symptôme le plus fréquemment observé a été un érythème, qui a disparu dans les 24 heures chez la plupart des patients. Dans 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. Il n'existe actuellement pas de données relatives à un surdosage avec les dispositifs transdermiques 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**

	<b>Exelon Dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h</b>	<b>Exelon gélules 12 mg/jou r</b>	<b>Placebo</b>
<b>Population ITT – LOCF</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 282</b>
<b>ADAS-Cog</b>	(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* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>	(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* <sup>2</sup>	0,009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>	(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* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p ≤ 0,05 *versus* placebo

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 (%)		
	Exelon dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon gélules 12 mg/jou r N = 256	Placebo N = 282
<b>Population ITT-LOCF</b>			
<b>Amélioration d'au moins 4 points sur l'ADAS-Cog sans aggravation des scores ADCS-CGIC et ADCS-ADL</b>	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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 ( $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{moyen}}$ ), 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 ( $ASC_{\infty}$ ) 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  $ASC_{\infty}$  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.

#### Elimination

La rivastigmine inchangée est retrouvée sous forme de traces dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites après l'application du dispositif transdermique. Après administration orale de  $^{14}C$ -rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée dans les selles.

#### Sujets âgés

L'âge n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques 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  $10^4$  fois l'exposition clinique attendue. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été mis en évidence dans les études à doses orales et topiques chez la souris et dans une étude à doses orales chez le rat à la dose maximale tolérée. L'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites a été à peu près équivalente à celle observée chez l'homme aux doses maximales de rivastigmine sous forme de gélules et de dispositifs transdermiques.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Il n'a pas été mené d'études dermatologiques spécifiques chez les animaux gravides.

Les dispositifs transdermiques de rivastigmine n'ont pas induit de phototoxicité. Dans d'autres études de toxicité dermique, il a été observé un léger effet irritant sur la peau des animaux de laboratoire, y compris des témoins. Cela pourrait indiquer que les dispositifs transdermiques 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, révisée 20.05.08) ; 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, révisée 20.05.08) ; 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**  
Wimblehurst 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

« 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 ».