

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**RIVASTIGMINE VIATRIS 9,5 mg/24 heures, dispositif transdermique**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 9,2 cm<sup>2</sup> contient 13,8 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Chaque dispositif se présente sous forme d'un dispositif transdermique, mince, de type matrice. La face externe de la couche de support est de couleur chair.

Chaque dispositif porte la mention « RIV-TDS 9,5 mg/24 h » imprimée en orange.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement 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 de rivastigmine libérée par 24 heures in vivo
RIVASTIGMINE VIATRIS 4,6 mg/24 h	4,6 mg
RIVASTIGMINE VIATRIS 9,5 mg/24 h	9,5 mg
RIVASTIGMINE à 13,3 mg/24 h *	13,3 mg

\* Le dosage à 13,3 mg/24 h ne peut pas être obtenu avec cette spécialité. Dans les cas où ce dosage devrait être utilisé, il faut utiliser une autre spécialité disponible contenant de la rivastigmine en dispositif transdermique à 13,3 mg/24 h.

Dose initiale

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

Dose d'entretien

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

#### Augmentation de posologie

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

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

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

#### Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques

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

- un patient prenant une posologie de 3 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h ;
- un patient prenant une posologie de 6 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h ;
- un patient à une posologie stable et bien tolérée de 9 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Si la posologie 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 posologie 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 posologie de 4,6 mg/24 h doit être augmentée à 9,5 mg/24 h, qui est la posologie efficace recommandée.

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

#### Populations à risque

#### Population pédiatrique

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

Patients pesant moins de 50 kg

Une attention particulière doit être faite pour l'ajustement posologique au-dessus de la posologie efficace recommandée de 9,5 mg/24 h chez des patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.4). Ils peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.

Insuffisance hépatique

En raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez les insuffisants hépatiques légers à modérés, comme observé avec les formulations orales, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. L'ajustement de la dose chez ces patients doit être réalisée avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

## **Mode d'administration**

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

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

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

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

- le dispositif transdermique ne doit pas être exposé à des sources de chaleur externes (par exemple, soleil excessif, sauna, solarium) pendant de longues périodes ;
- le dispositif transdermique ne doit pas être découpé.

### 4.3. Contre-indications

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

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

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies, notamment lors des modifications de posologie. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris avec 4,6 mg/24 h.

#### **Mésusage du médicament et erreurs de doses entraînant un surdosage**

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

#### **Troubles gastro-intestinaux**

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

#### **Perte de poids**

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

#### **Bradycardie**

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

#### **Autres effets indésirables**

Les dispositifs transdermiques de RIVASTIGMINE VIATRIS seront prescrits avec prudence :

- chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) (voir rubrique 4.8) ;
- chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal en poussée, ou chez les patients qui y sont prédisposés, la rivastigmine étant susceptible d'augmenter la sécrétion gastrique (voir rubrique 4.8) ;
- chez les patients prédisposés à une rétention urinaire et des convulsions car les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver de telles maladies ;
- chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

### **Réactions cutanées au site d'application**

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

Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (p. ex., aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique.

Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

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

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

### **Autres mises en garde et précautions**

La rivastigmine peut exacerber ou induire les symptômes extrapyramidaux.

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

### **Population à risque**

- Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables (voir rubrique 4.2). Ajuster la posologie avec précaution et surveiller étroitement ces patients quant à la survenue d'effets indésirables (par exemple, nausées importantes ou vomissements) et envisager la réduction de la posologie d'entretien à 4,6 mg/24 h en cas de survenue de ce type d'effets indésirables.
- Insuffisance hépatique : les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative peuvent présenter davantage d'effets indésirables. Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une atteinte hépatique sévère n'ont pas été étudiés. L'ajustement de la dose chez ces patients doit être réalisée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Aucune étude d'interaction particulière n'a été menée avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine.

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

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

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêta-bloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine.

Les bêta-bloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé. Toutefois, des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêta-bloquants. Par conséquent, une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêta-bloquants, ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (p. ex., les produits anti-arythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).

Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associée avec des médicaments favorisant l'apparition de prolongation de l'intervalle QT ou de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, véralipride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine orale et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine.

La rivastigmine orale n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine orale et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

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

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

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Chez les femelles gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

##### **Allaitement**

Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. On ignore si la rivastigmine est excrétée dans le lait humain. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

##### **Fertilité**

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'Homme sont inconnus.

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

La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou de compromettre la capacité à utiliser des machines. De plus, la rivastigmine peut induire une syncope ou un état confusionnel. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints d'une démence et traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe devra être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Résumé du profil de sécurité**

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

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le tableau 1 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000,

< 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Liste tabulée des effets indésirables

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

#### Infections et infestations

Fréquent Infection urinaire

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent Anorexie, appétit diminué

Peu fréquent Déshydratation

#### Affections psychiatriques

Fréquent Anxiété, dépression, état confusionnel, agitation

Peu fréquent Agressivité

Indéterminée Hallucinations, impatience, cauchemars

#### Affections du système nerveux

Fréquent Céphalées, syncope, sensations vertigineuses

Peu fréquent Hyperactivité psychomotrice

Très rare Symptômes extrapyramidaux

Indéterminée Aggravation de la maladie de Parkinson, convulsions, tremblements, somnolence, pleurothotonus (Syndrome de la tour de Pise)

#### Affections cardiaques

Peu fréquent Bradycardie

Indéterminée Bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie, maladie du sinus

#### Affections vasculaires

Indéterminée Hypertension

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales

Peu fréquent Ulcère gastrique

Indéterminée Pancréatite

#### Affections hépatobiliaires

Indéterminée Hépatite, élévation des enzymes hépatiques

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Rash

Indéterminée Prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (disséminées)

#### Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent Incontinence urinaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration



Fréquent	Réactions cutanées au site d'application (par exemple, érythème au site d'application*, prurit au site d'application*, ?dème au site d'application*, dermatite au site d'application, irritation au site d'application), état asthénique (par exemple, fatigue, asthénie), pyrexie, perte de poids
Rare	Chute

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

### **Description des effets indésirables sélectionnés**

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

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

### **Irritation cutanée**

Dans des études cliniques contrôlées en double aveugle, les réactions au site d'application ont été principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entraînant un arrêt de traitement a été ? 2,3 % chez les patients traités par des dispositifs transdermiques de rivastigmine. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entraînant un arrêt de traitement a été supérieure au sein de la population asiatique avec respectivement 4,9 % et 8,4 % chez la population chinoise et japonaise.

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **4.9. Surdosage**

### **Symptomatologie**

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

rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été rapportée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles digestifs incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhidrose, émissions d'urines et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotensions et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas plus sévères, des effets nicotiques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale.

En outre après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés. Des cas de surdosage survenus avec le dispositif transdermique de rivastigmine résultant de mésusages/d'erreurs de dosage (application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché et rarement lors des essais cliniques.

### **Prise en charge**

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

En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : psycho-analeptiques, médicaments contre la démence, anticholinestérasiques, code ATC : N06DA03.**

#### **Mécanisme d'action**

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 d'une démence associée à la maladie d'Alzheimer.

#### **Effets pharmacodynamiques**

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 de sexe masculin, 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 l'heure et demie qui suit l'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'ACHé.

## Efficacité et sécurité clinique

### Études cliniques dans la maladie d'Alzheimer

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

#### Étude de 24 semaines contrôlée versus placebo

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

**Tableau 2**

<b>Population ITT - LOCF</b>	<b>Rivastigmine dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251</b>	<b>Rivastigmine gélules 12 mg/jour N = 256</b>	<b>Placebo 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 versus placebo	0,005*1	0,003*1	
<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 versus placebo	0,010*2	0,009*2	
<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 versus 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 reportées).

<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 contrôlée versus placebo 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**

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

\* p < 0,05 versus placebo.

Comme l'a indiqué la modélisation 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.

#### **Étude de 48 semaines contrôlée versus comparateur actif**

Les patients inclus dans l'étude contrôlée versus comparateur actif avaient à l'inclusion un score MMSE (Mini-Mental State Examination) entre 10 et 24. L'étude avait pour objectif de comparer l'efficacité du dispositif transdermique à 13,3 mg/24 h versus le dispositif transdermique à 9,5 mg/24 h pendant 48 semaines de traitement en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et qui ont présenté un déclin cognitif et fonctionnel après une phase de traitement en ouvert pendant 24-48 semaines tandis qu'ils étaient à la posologie d'entretien de 9,5 mg/24 h. Le déclin fonctionnel a été évalué par l'investigateur et le déclin cognitif a été défini comme une diminution du score MMSE ? 2 points par rapport à la dernière visite ou comme une diminution ? 3 points par rapport au score de base. L'efficacité a été établie en utilisant les échelles d'évaluation d'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale ? Cognitive subscale, évaluation de la performance cognitive) et d'ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study- Instrumental Activities of Daily Living) évaluant les activités instrumentales comme le maintien d'un budget, la préparation d'un repas, faire les courses, la capacité à s'orienter dans différents environnements, la capacité à être laissé sans surveillance. Les résultats de l'étude de 48 semaines pour ces deux échelles d'évaluation sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 4**

Population/Visite			Rivastigmine, dispositif transdermique 15 cm <sup>2</sup> N = 265		Rivastigmine, dispositif transdermique 10 cm <sup>2</sup> N = 271		Rivastigmine, dispositif transdermique cm <sup>2</sup>	
			n	Moyenne	n	Moyenne	DLSM	IC ( %)
<b>ADAS-Cog</b>								
LOCF	Valeur initiale		264	34,4	268	34,9		
	Semaine 48 Double aveugle	Résultat	264	38,5	268	39,7		
		Variation	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,0,5)
<b>ADCS-IADL</b>								
LOCF	Valeur initiale		265	27,5	271	25,8		
	Semaine 48	Résultat	265	23,1	271	19,6		
		Variation	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8,3,6)

IC - intervalle de confiance.

DLSM - difference in least square means (différence entre les moindres carrés).

LOCF - Last Observation Carried Forward (dernière observation reportée)

Résultats d'ADAS-cog : Une différence négative de la DLSM indique une plus grande amélioration avec rivastigmine 10 cm<sup>2</sup> qu'avec rivastigmine 15 cm<sup>2</sup>.

Résultats d'ADCS-IADL : Une différence positive de la DLSM indique une plus grande amélioration avec rivastigmine 10 cm<sup>2</sup> qu'avec rivastigmine 15 cm<sup>2</sup>.

N est le nombre de patients avec une évaluation à la base (dernière évaluation dans la phase initiale et au moins 1 évaluation ultérieure (pour la dernière observation reportée).

La DLSM, l'IC (95 %) et la valeur de p sont basés sur un modèle ANCOVA (analyse de la covariance) ajusté sur la valeur de la dernière observation et de la valeur initiale d'ADAS-cog.

\* p < 0,05.

Source : Étude D2340-Tableau 11-6 et Tableau 11-7.

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques de rivastigmine est lente. Après la première dose, des concentrations plasmatiques détectables sont observées après 0,5 à 1 heure. La C<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), une fois que le dispositif transdermique a été remplacé par un nouveau, 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. À 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 sur-proportionnelle (multiplication par 2,6 et 4,9) en passant de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h et 13,3 mg/24 h respectivement. L'indice de fluctuation (IF), qui mesure la différence relative entre les concentrations maximales et résiduelles ( $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{moyen}}$ ), a été respectivement de 0,58 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 4,6 mg/24 h, 0,77 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h et 0,72 pour les dispositifs transdermiques de rivastigmine 13,3 mg/24 h, ce qui démontre une fluctuation beaucoup moins importante entre les concentrations résiduelles et maximales qu'avec la formulation orale (IF = 3,96 (6 mg/jour) et 4,15 (12 mg/jour)).

La dose de rivastigmine libérée par le dispositif transdermique sur 24 heures (mg/24 h) ne peut directement être égale 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 exposition à la substance active 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 corporel sur l'exposition à la substance active, une prudence particulière s'impose pendant la période d'augmentation de posologie chez les patients d'un poids très faible (voir rubrique 4.4).

L'exposition ( $ASC_0$ ) 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 (environ 40 %). Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.

## **Biotransformation**

La rivastigmine est fortement et rapidement métabolisée ; la demi-vie d'élimination apparente dans le plasma est d'environ 3,4 heures après le retrait du dispositif transdermique. L'élimination est limitée par la vitesse d'absorption (phénomène de « flip-flop »), ce qui explique le  $t_{1/2}$  plus long observé avec le dispositif transdermique (3,4 h) par rapport à une administration orale ou intraveineuse (1,4 à 1,7 h). La rivastigmine est métabolisée essentiellement par hydrolyse en son métabolite NAP226-90 par la cholinestérase. In vitro, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minimale de l'acétylcholinestérase (< 10 %).

Les résultats des études in vitro indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que les principales iso-enzymes 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 sur-proportionnelle non linéaire due à la saturation de son élimination.

Le rapport des  $ASC_7$  métabolite/molécule mère est d'environ 0,7 après l'application du dispositif transdermique versus 3,5 après l'administration orale, ce qui indique un métabolisme beaucoup plus faible après l'administration dermique qu'après l'administration orale. La quantité de NAP226-90 formée après l'application du dispositif transdermique est plus faible, probablement du fait de l'absence de métabolisme présystémique (métabolisme de premier passage hépatique), contrairement à l'administration orale.

## **Élimination**

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

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23 % chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n=75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.

### **Personnes âgées**

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

### **Insuffisance hépatique**

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

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

### **Insuffisance rénale**

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Sur la base d'une analyse de la population, la clairance de la

créatinine n'a montré aucun effet évident sur les concentrations à l'état d'équilibre de la rivastigmine ou de ses métabolites. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à doses orales et topiques répétées réalisées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le mini-porc ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Dans les études animales, l'administration orale et topique a été limitée en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests in vitro et in vivo, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses représentant  $10^4$  fois l'exposition clinique attendue. Le résultat du test in vivo du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.

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

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents. Il n'a pas été mené d'études dermatologiques spécifiques chez les animaux gravides.

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Matrice :

- poly [(2-éthylhexyl)acrylate, vinylacétate],
- polyisobutylène de masse moléculaire moyenne,
- polyisobutylène de masse moléculaire élevée,
- silice colloïdale anhydre,



- paraffine liquide légère.

Couche support :

- film de polyester recouvert de polyéthylène/résine thermoplastique/aluminium.

Membrane libératrice :

- film de polyester recouvert de fluoropolymère.

Encre d'impression orange.

## **6.2. Incompatibilités**

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

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Le dispositif transdermique doit être conservé dans le sachet jusqu'à son utilisation.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Le sachet de sécurité enfant est composé d'un matériau multilaminé papier/téréphtalate de polyéthylène/aluminium/polyacrylonitrile ou d'un matériau multilaminé papier/téréphtalate de polyéthylène/polyéthylène/aluminium/LasPoID. Chaque sachet contient un dispositif transdermique.

Chaque dispositif transdermique est protégé par un feuillet de protection constitué d'un film de téréphtalate de polyéthylène siliconé.

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7 ou 30 sachets et en conditionnements multiples contenant 60 sachets (2 x 30 sachets) ou 90 sachets (3 x 30 sachets).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Les dispositifs transdermiques usagés doivent être pliés en deux, face adhésive à l'intérieur, replacés dans le sachet d'origine et éliminés en toute sécurité et hors de la portée et de la vue des enfants. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

**VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 276 948 9 9 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 7 sachets.
- 34009 276 949 50 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 30 sachets.
- 34009 586 096 0 2 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 60 sachets (2 x 30 sachets).
- 34009 586 097 7 0 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 90 sachets (3 x 30 sachets).
- 34009 302 402 9 8 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/polyéthylène/aluminium/LasPoID). Boîte de 7 sachets.
- 34009 302 403 1 1 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/polyéthylène/aluminium/LasPoID). Boîte de 30 sachets.
- 34009 550 851 0 2 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/polyéthylène/aluminium/LasPoID). Boîte de 60 sachets (2 x 30 sachets).
- 34009 550 851 1 9 : Sachet sécurité-enfant (papier/téréphtalate de polyéthylène/polyéthylène/aluminium/LasPoID). Boîte de 90 sachets (3 x 30 sachets)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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 de gériatrie.