1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique
Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique
Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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 cm^2 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 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine.

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 13,3 mg de rivastigmine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

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 ».

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

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 ».

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

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 », « 13.3 mg/24 h » et « CNFU ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Dispositifs transdermiques	**Dose libérée de rivastigmine *in vivo* par 24 heures**
Exelon 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Exelon 13,3 mg/24 h	13,3 mg

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 dose de 4,6 mg/24 h peut être augmentée à 9,5 mg/24 h, dose quotidienne efficace recommandée, laquelle doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique.

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

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

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

Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques
Sur la base d'une exposition comparable entre la rivastigmine orale et transdermique (voir rubrique 5.2), les patients traités par 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.

Populations à risque

- Population pédiatrique: il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Exelon 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 dose efficace recommandée de 9,5 mg/24 h chez des patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.4). Ils peuvent présenter davantage 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 peuvent 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 rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Mésusage du médicament et erreurs de doses entraînant un surdosage

Un mésusage du médicament et des erreurs de doses avec Exelon dispositif transdermique 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 (voir rubrique 4.2).

Troubles gastro-intestinaux

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

Perte de poids

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et prenant des inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la rivastigmine, peuvent perdre du poids. Durant le traitement par les dispositifs transdermiques d'Exelon, 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 infartus 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 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) (voir rubrique 4.8) ;
- chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients qui y sont prédisposés, la rivastigmine étant susceptible d'augmenter la sécrétion gastrique (voir rubrique 4.8) ;
- chez les patients prédisposés à une rétention urinaire et des convulsions car les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver de telles maladies ;
- chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

Réactions cutanées au site d'application

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité lègère 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 (ex. aggravation de l'érythème, oedème, 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 d'Exelon (voir rubrique 5.3). Les mains doivent être lavées avec de l'eau et du savon après avoir retiré le dispositif transdermique. En cas de contact avec les yeux ou si les yeux deviennent rouges après manipulation du dispositif transdermique, rincez immédiatement avec beaucoup d'eau et consultez votre médecin si les symptômes persistent.

Populations à risque

- Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables (voir rubrique 4.2). Ajuster la dose avec précaution et surveiller étroitement ces patients quant à la survenue d'effets indésirables (par exemple nausées importantes ou vomissements) et envisager la réduction de la dose d'entretien à 4,6 mg/24 h en cas de survenue de ce type d'effets indésirables.
- Atteinte 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 présentants 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 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 et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (ex. oxybutynine, toltérodine).

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (ex. les produits antiarythmiques 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 associé à 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, veralipride), 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 anti-acides, les anti-émétiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les inhibiteurs calciques, les agents inotropes, les anti-angineux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les œstrogènes, les analgésiques, les benzodiazépines et les antihistaminiques.

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

4.6 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 à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

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

Fertilité

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (voir section 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 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 maniement complexe, devrait 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 d'Exelon. Les autres effets indésirables fréquents sont de type gastro-intestinaux, notamment des nausées et des vomissements.

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥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 d'Exelon 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.

Tableau 1

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	Céphalée, syncope, sensation vertigineuse
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	Nausée, vomissement, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent	Ulcère gastrique
Indéterminée	Pancréatite
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite, élévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Indéterminée	Prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (disséminée)
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*, prurit*, œdème*, dermatite, irritation cutanée), 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, œdème, 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 insuffisance cardiaque 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 d'Exelon 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 d'Exelon et n'ont pas été décrits dans les études cliniques avec les dispositifs transdermiques d'Exelon: 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'œsophage (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 entrainant un arrêt de traitement a été ≤2,3% chez les patients traités avec Exelon dispositif transdermique. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entraînant un arrêt de traîtement 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, contrôlées *versus* placebo, les récations 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 Exelon dispositif transdermique, 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 Exelon dispositif transdermique 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:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

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

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques 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 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 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 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, anticholinestérasiques, Code ATC : N06DA03

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

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

Tableau 2

Population ITT – LOCF	Exelon Dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon gélules 12 mg/jour N = 256	Placebo 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 *versus* 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 *versus* 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 *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 rapportées)
[1] Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et valeur initiale comme covariable. Une modification négative de l'ADAS-Cog indique une amélioration. Une modification positive de l'ADCS-ADL indique une amélioration.
[2] Sur la base du test CMH (test de van Elteren) stratifié par pays. Un score ADCS-CGIC <4 indique une amélioration.

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

Tableau 3

	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)		
Population ITT-LOCF	**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 *versus* placebo	0,037*	0,004*	

*p < 0,05 *versus* placebo

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

Etude 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 significatif après une phase de traitement en ouvert pendant 24-48 semaines tandis qu'ils étaient à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 9,5 mg/24 h. Le déclin fonctionnel a été évalué par l'investigateur et le déclin cognitif a été défini comme une diminution du score MMSE ≥2 points par rapport à la 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 48 semaines pour ces deux échelles d'évaluation sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4

Population/Visite			**Exelon 15 cm² N = 265**		**Exelon 10 cm² N = 271**		**Exelon 15 cm²**		**Exelon 10 cm²**
			n	**Moyenne**	**n**	**Moyenne**	**DLSM**	**IC (95%)**	**p (valeur)**
ADAS-Cog									
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	(-2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
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)	0,002*

IC – intervalle de confiance.
DLSM – difference in least square means (différence entre les moindres carrés).
LOCF – Last Observation Carried Forward (dernière observation reportée)
Résultats d'ADAS-cog: Une différence négative de la DLSM indique une plus grande amélioration avec Exelon 15 cm² qu'avec Exelon 10 cm².
Résultats d'ADCS-IADL: Une difference positive de la DLSM indique une plus grande amélioration avec Exelon 15 cm² qu'avec Exelon 10 cm².
N est le nombre de patients avec une évaluation à la base (dernier évaluation dans la phase initiale en ouvert) et avec 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 en fonction du pays et de la valeur initiale d'ADAS-cog.
* p < 0,05
Source: Etude 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 Exelon 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 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 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_{moyen}), a été respectivement de 0,58 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 4,6 mg/24 h, 0,77 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h et 0,72 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 13,3 mg/24 h, ce qui démontre une fluctuation beaucoup moins importante entre les concentrations résiduelles et maximales qu'avec la formulation orale (IF = 3,96 [6 mg/jour] et 4,15 [12 mg/jour]).

La dose de rivastigmine libérée par le dispositif transdermique sur 24 heures (mg/24 h) ne peut directement être égalée à la quantité (mg) de rivastigmine contenue dans la gélule en ce qui concerne la concentration plasmatique sur 24 heures.

Après une dose unique, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine (normalisés à la dose/kg de poids corporel) a été de 43% (C_{max}) et 49% (ASC_{0-24h}) avec l'administration transdermique, *versus* 74% et 103% respectivement avec la forme orale. Dans une étude à l'état d'équilibre menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la variabilité interindividuelle a été de 45% (C_{max}) et 43% (ASC_{0-24h}) au maximum après l'utilisation du dispositif transdermique et 71% et 73% respectivement après l'administration de la forme orale.

Il a été observé une relation entre l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (rivastigmine et son métabolite NAP226-90) et le poids corporel chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Par rapport à un patient pesant 65 kg, les concentrations de rivastigmine à l'état d'équilibre chez un patient de 35 kg sont multipliées par deux environ, alors que chez un patient pesant 100 kg, elles seront divisées par deux environ. En raison de l'effet du poids sur l'exposition au médicament, une prudence particulière s'impose pendant la période d'augmentation de posologie chez les patients d'un poids très faible (voir rubrique 4.4).

L'exposition (ASC_{∞}) à la rivastigmine (et à son métabolite NAP226-90) a été plus élevée lorsque le dispositif transdermique était appliqué sur le haut du dos, la poitrine ou le haut du bras, et environ 20 à 30% plus faible lorsqu'il était appliqué sur l'abdomen ou la cuisse.

Il n'a pas été observé d'accumulation plasmatique significative de la rivastigmine ou de son métabolite NAP226-90 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à l'exception des concentrations plasmatiques qui ont été plus élevées le deuxième jour de traitement par le dispositif transdermique que le premier jour.

Distribution

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

Biotransformation

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

Les résultats des études *in vitro* 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 isoenzymes du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est d'environ 130 litres/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et elle n'est plus que de 70 litres/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg, ce qui concorde avec sa pharmacocinétique surproportionnelle non linéaire due à la saturation de son élimination.

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

Élimination

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

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.

Populations particulières

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 d'Exelon.

Insuffisance hépatique
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.

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 d'Exelon 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 section 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 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 rattes 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 géneration 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 d'Exelon peuvent induire un érythème léger chez les patients.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche support
Film de téréphthalate de polyéthylène laqué

Matrice délivrant le produit :
Alpha-tocophérol
Poly(méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle)
Copolymère acrylique

Matrice adhésive
Alpha-tocophérol
Huile de silicone
Diméticone

Membrane libératrice
Film de polyester recouvert de fluoropolymère

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Le dispositif transdermique doit être conservé dans le sachet jusqu'à son utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Exelon 9 mg/5 cm^2, 18 mg/10 cm^2 et 27 mg/15 cm^2 dispositifs transdermiques sont conditionnés individuellement dans des sachets de sécurité enfant, thermosoudés composés d'un matériau multilaminé papier/polyéthylènetéréphthalate/aluminum/polyacrylnitrile (PAN) (papier/PET/alu/PAN) ou dans des sachets de sécurité enfant, thermosoudés composés d'un composite laminé multicouches de papier/polyéthylène téréphthalate/polyéthylène/aluminum/polyamide (papier/PET/PE/alu/PA).

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7, 30 ou 42 sachets et en conditionnements multiples contenant 60, 84 ou 90 sachets.

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7, 30 ou 42 sachets et en conditionnements multiples contenant 60, 84 ou 90 sachets.

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

Les dispositifs transdermiques sont disponibles en boîtes de 7 ou 30 sachets et en conditionnements multiples contenant 60 ou 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les dispositifs transdermiques usagés doivent être pliés en deux, face adhésive à l'intérieur, replacés dans le sachet d'origine et éliminés en toute sécurité et hors de la portée et de la vue des enfants. Tous les dispositifs transdermiques usagés ou inutilisés doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur ou rapportés à la pharmacie.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Exelon 4,6 mg/24 h dispositif transdermique

EU/1/98/066/019-022
EU/1/98/066/031-032
EU/1/98/066/035-038
EU/1/98/066/047-048

Exelon 9,5 mg/24 h dispositif transdermique

EU/1/98/066/023-026
EU/1/98/066/033-034
EU/1/98/066/039-042
EU/1/98/066/049-050

Exelon 13,3 mg/24 h dispositif transdermique

EU/1/98/066/027-030
EU/1/98/066/043-046

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

Date de première autorisation : 12 Mai 1998
Date du dernier renouvellement : 20 Mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

23.02.2026

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