

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[9,5 mg]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Le médicament se présente sous la forme d'un fin dispositif transdermique de type matrice, composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « RIV », « 4.6 mg/24 h »

[9,5 mg]

Le médicament se présente sous la forme d'un fin dispositif transdermique de type matrice, composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « RIV », « 9.5 mg/24 h »

[13,3mg]

Chaque médicament se présente sous la forme d'un fin dispositif transdermique de type matrice composé de trois couches.

Système de libération médicamenteuse transdermique circulaire de 15 cm², couche de soutien (de couleur beige), matrice adhésive bicouche et une couche de libération alvéolée couvrante, rectangulaire et surdimensionnée. Le support du dispositif porte la mention «RIV 13.3 mg/24 h» imprimée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

4.2 Posologie et mode d'administration

--	--

Dose d'entretien

Après un minimum de quatre semaines et si le médecin traitant estime que le traitement est bien toléré, augmenter la dose de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h qui est la dose quotidienne efficace recommandée. Poursuivre l'administration de cette dose aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice thérapeutique.

Augmentation de la dose

La dose quotidienne efficace recommandée est de 9,5 mg/24 h. Poursuivre l'administration de cette dose aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice thérapeutique. Si le traitement est bien toléré et uniquement après un minimum de six mois de traitement à la dose de 9,5 mg/24 h, le médecin traitant peut envisager d'augmenter la dose à 13,3 mg/24 h chez les patients ayant présenté une détérioration cognitive significative (p. ex. diminution du score MMSE) et/ou une altération fonctionnelle (selon l'estimation du médecin) pendant l'administration de la dose quotidienne efficace recommandée de 9,5 mg/24 h (voir rubrique 5.1).

Réévaluer régulièrement les bénéfices cliniques du traitement par rivastigmine. Envisager également l'interruption du traitement si l'on constate qu'un effet thérapeutique n'est plus présent à la dose optimale.

Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques

Sur base d'une exposition comparable entre la rivastigmine administrée par voie orale et transdermique (voir rubrique 5.2), les patients traités par Rivastigmin Sandoz en gélules ou une solution buvable peuvent passer à un traitement par Rivastigmin Sandoz en dispositifs transdermiques de la manière suivante :

- Un patient traité par une dose de 3 mg/jour de rivastigmine par voie orale peut passer à un traitement par des dispositifs transdermiques de 4,6 mg/24 h.
- Un patient traité par une dose de 6 mg/jour de rivastigmine par voie orale peut passer à un traitement par des dispositifs transdermiques de 4,6 mg/24 h.
- Un patient traité par une dose stable et bien tolérée de 9 mg/jour de rivastigmine par voie orale peut passer à un traitement par des dispositifs transdermiques de 9,5 mg/24 h. Si la dose orale de 9 mg/jour n'est pas stable et bien tolérée, il est recommandé de passer à un traitement par des dispositifs transdermiques de 4,6 mg/24 h.
- Un patient traité par une dose de 12 mg/jour de rivastigmine par voie orale peut passer à un traitement par des dispositifs transdermiques de 9,5 mg/24 h.

Après un passage aux dispositifs transdermiques de 4,6 mg/24 h et pour autant qu'ils soient bien tolérés après un minimum de quatre semaines de traitement, augmenter la dose de 4,6 mg/24 h 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 prise de la dernière dose orale.

Populations particulières

- Population pédiatrique : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Rivastigmin Sandoz dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie d'Alzheimer.
- Patients ayant un poids corporel inférieur à 50 kg : Une prudence particulière est de rigueur lorsqu'on ajuste la dose au-delà de la dose efficace recommandée de 9,5 mg/24 h chez les patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.4). Ils peuvent présenter plus d'effets indésirables et sont plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'effets indésirables.
- Insuffisance hépatique : En raison de l'exposition plus élevée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée observée avec les formulations orales, suivre scrupuleusement les

recommandations de posologie pour ajuster la dose en fonction de la tolérance individuelle. Les patients ayant une insuffisance hépatique cliniquement significative peuvent présenter plus d'effets indésirables dose-dépendant. Les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été évalués. Il faut attacher une attention particulière lors de l'ajustement de la dose de ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale. (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit **Rivastigmin Sandoz** dispositif transdermique :

- chez les patients ayant une maladie du sinus ou des troubles de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) (voir rubrique 4.8)
- chez les patients ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif, ou chez les patients prédisposés à ces affections, car la rivastigmine peut causer une augmentation des sécrétions gastriques (voir rubrique 4.8)
- chez les patients prédisposés à une obstruction urinaire et aux convulsions, car les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver ces maladies
- chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme peut survenir chez les patients traités par certains produits inhibiteurs de la cholinestérase, notamment 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 un allongement préexistant ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle 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. Une surveillance clinique (ECG) peut également être nécessaire (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Les patients développant des réactions à l'endroit d'application suggérant une dermatite allergique de contact à la rivastigmine et nécessitant toujours un traitement par rivastigmine ne doivent passer à un traitement oral par rivastigmine qu'après l'obtention de tests allergiques négatifs et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibilisés à la rivastigmine par l'exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent plus prendre de rivastigmine sous d'autres formes.

Après la commercialisation du médicament, de rares cas de dermatite allergique (disséminée) ont été rapportés chez des patients ayant reçu de la rivastigmine, indépendamment de la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, interrompre le traitement (voir rubrique 4.3).

La rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux.

Éviter tout contact avec les yeux après la manipulation de **Rivastigmin Sandoz** dispositif transdermique (voir rubrique 5.3). Se laver les mains à l'eau et au savon après l'enlèvement du dispositif transdermique. En cas de contact avec les yeux ou si les yeux deviennent rouges après la manipulation du dispositif, rincer les yeux immédiatement et abondamment à l'eau et consulter un médecin si les symptômes ne

disparaissent pas.

Populations particulières

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la performance reproductive chez le rat (voir rubrique 5.3). On ignore les effets de la rivastigmine sur la fertilité humaine.

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

4.8 Effets indésirables

--

*Au cours d'une étude contrôlée de 24 semaines chez des patients japonais, les érythèmes, œdèmes et prurits aux endroits d'application ont été signalés comme étant « très fréquents ».

Description de certains effets indésirables

Lorsque des doses supérieures à 13,3 mg/24 h ont été utilisées au cours de l'étude contrôlée par placebo mentionnée ci-dessus, une insomnie et une insuffisance cardiaque ont été plus fréquemment observés qu'avec 13,3 mg/24 h ou le placebo, ce qui suggère une relation dose-effet. Néanmoins, la fréquence de ces effets n'était pas plus élevée avec les dispositifs transdermiques de 13,3 mg/24 h de rivastigmine 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 rapportés au cours des études cliniques réalisées avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine : malaise, confusion, augmentation de la transpiration (fréquent) ; ulcères duodénaux, angor (rare) ; hémorragie gastro-intestinale (très rare) ; et certains cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture œsophagienne (fréquence indéterminée).

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 l'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

4.9 Surdosage

Symptômes

La plupart des cas de surdosage accidentel avec la rivastigmine par voie orale n'ont été associés à aucun signe clinique ou symptôme et presque tous les patients concernés ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été signalée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observées lors d'intoxications modérées, tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles digestifs dont douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhidrose, émission d'urine et/ou défécation involontaire, larmoiements, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Traitement

Étant donné que la demi-vie plasmatique de la rivastigmine est d'environ 3,4 heures et que la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures, en cas de surdosage asymptomatique, il est recommandé d'enlever immédiatement tous les dispositifs transdermiques de **Rivastigmin Sandoz** et de ne plus appliquer aucun dispositif transdermique pendant les 24 heures qui suivent. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements sévères, envisager l'utilisation d'antiémétiques. Si nécessaire, administrer un traitement symptomatique pour les autres effets indésirables.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer une dose initiale de 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'utilisation de scopolamine en tant qu'antidote est déconseillée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Études cliniques traitant de la maladie d'Alzheimer

L'efficacité des dispositifs transdermiques de rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer a été démontrée au cours d'une étude de base de 24 semaines, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle, au cours de sa phase d'extension en ouvert et au cours d'une étude de 48 semaines réalisée en double aveugle avec comparateur actif.

Étude clinique de 24 semaines contrôlée par placebo

Les patients inclus dans l'étude contrôlée contre 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 phase de traitement de 24 semaines. Ces outils sont l'ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, une évaluation de la performance cognitive), l'ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, une évaluation complète et globale du patient par le médecin en incluant les données recueillies auprès de l'aidant) et l'ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, une évaluation, par l'aidant, des activités de la vie quotidienne incluant l'hygiène personnelle, l'alimentation, l'aptitude à s'habiller, les occupations domestiques telles que faire les courses, le maintien de l'aptitude à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités liées aux finances). Le Tableau 2 résume les résultats à 24 semaines pour les trois échelles d'évaluation.

Tableau 2

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

Tableau 3

	Patients ayant obtenu une réponse cliniquement significative (%)		
	Dispositifs transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 h	Gélules de rivastigmine 12 mg/jour	Placebo
Population ITT-LOCF			
Amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog, avec l'absence d'aggravation des scores ADCS-CGIC et ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valeur p contre placebo	0,037*	0,004*	

*p < 0,05 contre placebo

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques rivastigmine est lente. Après l'administration de la première dose, des concentrations plasmatiques détectables sont observées après un délai de 0,5 à 1 heure. La C_{\max} est atteinte après 10 à 16 heures. Après l'obtention du pic, les concentrations plasmatiques diminuent lentement pendant le reste de la période d'application de 24 heures. En cas d'administration répétée (comme à l'état d'équilibre), après le remplacement d'un dispositif transdermique par un autre, les concentrations plasmatiques commencent par diminuer lentement pendant environ 40 minutes, jusqu'à ce que l'absorption à partir du nouveau dispositif transdermique devienne plus rapide que l'élimination, et les taux plasmatiques recommencent à augmenter pour atteindre un nouveau pic après environ 8 heures. A l'état d'équilibre, les concentrations résiduelles représentent environ 50 % des concentrations maximales, contrairement à l'administration orale, au cours de laquelle les concentrations deviennent pratiquement nulles entre les prises. Même si cet effet est moins prononcé qu'avec la formulation orale, l'exposition à la rivastigmine (C_{\max} et ASC) augmentait d'une manière sur-proportionnelle d'un facteur 2,6 et 4,9, en passant, respectivement, de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h et à 13,3 mg/24 h. L'indice de fluctuation (IF), qui est une mesure de la différence relative entre les concentrations maximales et résiduelles ($(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{moy}}$), était de respectivement 0,58 pour les dispositifs transdermiques rivastigmine à 4,6 mg/24 h, 0,77 pour les dispositifs transdermiques rivastigmine à 9,5 mg/24 h et 0,72 pour les dispositifs transdermiques rivastigmine à 13,3 mg/24 h, ce qui démontre une fluctuation beaucoup plus faible entre les concentrations résiduelles et maximales qu'avec la formulation orale (IF = 3,96 (6 mg/jour) et 4,15 (12 mg/jour)).

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. Après une administration orale, la C_{\max} de la rivastigmine était environ 60 % plus élevée et son ASC était plus de deux fois supérieure chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée que chez les sujets sains.

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

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

En s'appuyant sur l'analyse de population, la clairance de la créatinine n'a montré aucun effet visible sur les concentrations à l'état d'équilibre de la rivastigmine ou de ses métabolites. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en administration répétée par voie orale et topique ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le mini-porc, et n'ont révélé que des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Aucune toxicité sur organe cible n'a été observée. Au cours des études réalisées chez l'animal, l'administration orale et topique était limitée en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine ne s'est pas avérée mutagène au cours d'une batterie de tests standard réalisés *in vitro* et *in vivo*, sauf au cours d'un test d'aberrations chromosomiques réalisé sur des lymphocytes périphériques humains avec une dose dépassant 10^4 fois l'exposition clinique escomptée. Le test *in vivo* du micronoyau était négatif. Le principal métabolite NAP226-90 n'a également montré aucun potentiel génotoxique.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été mis en évidence au cours d'études en administration orale et topique réalisées chez la souris et au cours d'une étude en administration orale réalisée chez le rat avec la dose maximale tolérée. L'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites était plus ou moins équivalente à celle observée chez l'être humain avec les doses maximales de rivastigmine en gélules ou en dispositifs transdermiques.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Des études en administration orale réalisées chez des rates et des lapines gravides n'ont révélé aucun potentiel tératogène de la rivastigmine. Au cours d'études en administration orale réalisées chez des rats de sexe masculin et féminin, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observée sur la fertilité ou sur la performance reproductive ni de la génération des parents ni sur leur progéniture. Aucune étude dermatologique spécifique n'a été réalisée chez des animaux gravides.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Encre d'impression :

- Résine
- Pigments
- Polymères/résines organiques

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

6.4 Précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement primaire

Conditionnement secondaire

Les sachets sont emballés dans une boîte.

Disponible en emballages contenant 7 ou 30 sachets et en conditionnements multiples contenant 60 (2 emballages de 30) et 90 (3 emballages de 30) sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Sachet constitué de papier/ téréphtalate de polyéthylène /aluminium/stratifié polyacrylonitrile :

BE446115 (Rivastigmin Sandoz 4,6mg/24u)

BE446124 (Rivastigmin Sandoz 9,5mg/24u)

BE474106 (Rivastigmin Sandoz 13,3 mg/24u)

Sachet constitué de papier/ téréphtalate de polyéthylène / polyéthylène /aluminium/stratifié polyamide :

BE580897 (Rivastigmin Sandoz 4,6mg/24u)

BE580906 (Rivastigmin Sandoz 9,5mg/24u)

BE580915 (Rivastigmin Sandoz 13,3 mg/24u)

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

Date de première autorisation : 12/2013

Date de renouvellement de l'autorisation : 07/08/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2024

Date d'approbation du texte : 09/2025