

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NOVO-RIVASTIGMINE
(Rivastigmine sous forme de tartrate hydrogéné)

Capsules de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg

Inhibiteur de la cholinestérase

Novopharm Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 1^{er} avril 2009

Numéros de contrôle de la présentation : 108142, 127374

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMCOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	50

Pr NOVO-RIVASTIGMINE

(Rivastigmine sous forme de tartrate hydrogéné)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg	Sans objet <i>Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NOVO-RIVASTIGMINE (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est indiqué pour le traitement symptomatique des patients souffrant de démence de type Alzheimer d'intensité légère ou modérée.

NOVO-RIVASTIGMINE est indiqué pour le traitement symptomatique des patients atteints de démence légère ou modérée apparue au moins deux ans après le diagnostic initial de la maladie de Parkinson, chez qui les autres causes de démence ont été exclues.

Le tartrate hydrogéné de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études cliniques de plus de 6 mois.

Les capsules NOVO-RIVASTIGMINE ne doivent être prescrites que par un clinicien qui connaît bien le diagnostic et le traitement de la démence, ou après consultation d'un tel médecin.

Personnes âgées (> 85 ans) : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

Enfants : Données manquantes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la rivastigmine, aux autres carbamates ou aux constituants de la préparation. Pour une liste complète, voir la section *Formes posologiques, composition et conditionnement.*
- Insuffisance hépatique grave, en raison de l'absence d'études dans cette population.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme dans le cas des autres agents cholinergiques, il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit NOVO-RIVASTIGMINE à un patient :

- qui souffre de maladie du sinus ou d'un trouble de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) (voir Appareil cardiovasculaire) ;
- qui souffre d'ulcère gastrique ou duodénal évolutif ou qui est prédisposé à ce type d'affection, car la rivastigmine peut produire une hausse des sécrétions gastriques (voir Appareil digestif) ;
- qui est prédisposé à la rétention urinaire ou aux convulsions, car les cholinomimétiques peuvent induire ou exacerber ces problèmes (voir Neurologie) ;
- qui a des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive (voir Fonction respiratoire).

Anesthésie : Le tartrate hydrogéné de rivastigmine étant un inhibiteur de la cholinestérase, il est possible que son administration amplifie les effets myorésolutifs d'agents tels que la succinylcholine durant l'anesthésie.

Perte de poids : Les inhibiteurs de la cholinestérase, de même que la maladie d'Alzheimer et la démence associée à la maladie de Parkinson, peuvent être associés à une importante perte de poids.

L'administration de tartrate hydrogéné de rivastigmine au cours d'essais cliniques contrôlés sur la maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de diminution pondérale. Les femmes ayant reçu des doses proches de la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique, c'est-à-dire des doses d'entretien habituelles de 6 à 12 mg/j, étaient davantage susceptibles de perdre du poids. Environ 24 % des femmes ayant reçu des doses de 6 à 12 mg/j de tartrate hydrogéné de rivastigmine ont présenté une perte de poids ≥ 7 % de leur poids initial, comparativement à 6 % dans le groupe sous placebo. Dans le cas des hommes, 16 % ont accusé une perte de poids semblable aux mêmes doses, comparativement à 4 % dans le groupe sous placebo.

Au cours d'un essai unique mené chez 541 patients souffrant de démence associée à la maladie de Parkinson, l'administration de doses de rivastigmine semblables à celles utilisées dans la maladie d'Alzheimer a entraîné une perte pondérale ≥ 7 % du poids initial chez 16,3 % des patients, tandis que chez les patients sous placebo, cette proportion atteignait 14 % (21,1 % p/r à 8,1 % respectivement, chez les femmes, et 13,7 % p/r à 17,1 % respectivement, chez les hommes). Bien que les taux observés chez les patients ayant reçu le traitement actif s'apparentent à ceux observés chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (*vide supra*), tel n'est pas le cas en ce qui a trait aux valeurs relatives par rapport aux patients sous placebo.

Le poids corporel doit être surveillé chez tout patient susceptible d'accuser une perte pondérale préoccupante sur le plan clinique.

Appareil cardiovasculaire

Compte tenu de leur action pharmacologique, les cholinomimétiques peuvent avoir des effets vagotoniques (la bradycardie par exemple) sur la fréquence cardiaque. Pareil effet risque davantage de survenir chez les patients souffrant de maladie du sinus ou présentant d'autres perturbations de la conduction supraventriculaire. Or étant donné que les patients souffrant d'affection cardiovasculaire grave ont été exclus des essais cliniques, il faut faire preuve de prudence lors du traitement de patients atteints de coronaropathie évolutive ou d'insuffisance cardiaque congestive. Des cas de syncope ont été signalés par suite de l'administration de tartrate hydrogéné de rivastigmine. On recommande de ne pas utiliser le tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les patients qui présentent une perturbation de la conduction cardiaque (bloc de branche droit excepté), y compris la maladie du sinus, de même que chez les patients ayant eu des épisodes de syncope inexplicables.

Aggravation des tremblements et des autres symptômes extrapyramidaux

Comme les autres cholinomimétiques, le tartrate hydrogéné de rivastigmine peut induire des symptômes extrapyramidaux ou en exacerber. Une aggravation de ces symptômes (incluant la bradykinésie, la dyskinésie et la démarche anormale) ainsi qu'une augmentation de la fréquence ou de la gravité des tremblements ont été observées chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson et sous traitement par tartrate hydrogéné de rivastigmine. Ce type de problèmes, les tremblements surtout, a été observé peu après l'augmentation de la dose ; il se peut qu'ils cèdent à une réduction de la posologie (voir également EFFETS INDÉSIRABLES, Démence associée à la maladie de Parkinson, Symptômes extrapyramidaux et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

Appareil digestif

Le tartrate hydrogéné de rivastigmine est associé à d'importants effets indésirables gastro-intestinaux, dont les nausées, les vomissements, l'anorexie et la perte de poids.

Le traitement par tartrate hydrogéné de rivastigmine doit toujours être amorcé à la dose de 1,5 mg *bid* ou 1,5 mg *od*, selon les besoins cliniques, après quoi la posologie sera augmentée jusqu'à obtention de la dose d'entretien. **Afin de réduire le risque de vomissements intenses et de séquelles graves qui pourraient en découler (comme ces très rares cas de vomissements intenses avec rupture de l'œsophage signalés après la commercialisation du médicament), on doit informer le patient qui reprend un traitement interrompu depuis plusieurs jours de commencer par la plus petite dose quotidienne possible, puis d'augmenter de nouveau la posologie graduellement, jusqu'à obtention de la dose d'entretien.**

La diarrhée, les nausées et les vomissements sont plus fréquents aux doses élevées (voir EFFETS INDÉSIRABLES), et les nausées et les vomissements sont plus fréquents chez les femmes. Ces

dernières étant d'ailleurs plus sensibles que les hommes aux effets indésirables cholinergiques des inhibiteurs de la cholinestérase, elles sont généralement plus susceptibles qu'eux de souffrir de nausées et de vomissements. Dans la plupart des cas, ces effets étaient transitoires, d'intensité légère ou modérée, et ont disparu avec la poursuite du traitement ou son interruption.

En vertu de leur principale action, on peut s'attendre à ce que les inhibiteurs de la cholinestérase augmentent la sécrétion d'acide gastrique, en raison de l'augmentation de l'activité cholinergique. On doit par conséquent surveiller les signes d'hémorragie gastro-intestinale active ou occulte chez les patients qui reçoivent ces agents, en particulier s'il s'agit de personnes prédisposées aux ulcères, comme celles qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou qui reçoivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en concomitance. Lors des essais cliniques sur l'utilisation du tartrate hydrogéné de rivastigmine dans la maladie d'Alzheimer, les patients qui avaient des antécédents (au cours des deux dernières années) d'ulcère gastro-duodéal et de maladie chronique du tube digestif ont été exclus. Aucune augmentation significative de l'incidence des ulcères gastro-duodéaux n'a été observée dans la population ayant reçu le tartrate hydrogéné de rivastigmine dans les essais cliniques, par rapport aux patients ayant reçu le placebo. La fréquence des hémorragies du tractus GI dans les essais cliniques contrôlés a été $< 1\%$ ($n = 6/1923$) chez les patients sous tartrate hydrogéné de rivastigmine et de 0% ($n = 0/868$) chez les patients sous placebo.

Polymorphisme génétique

On ignore l'effet du polymorphisme génétique de la butyrylcholinestérase sur le métabolisme de la rivastigmine.

Appareil génito-urinaire

Bien qu'aucun cas n'ait été signalé lors des essais cliniques sur le tartrate hydrogéné de rivastigmine, les cholinomimétiques peuvent provoquer des spasmes de la vessie.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

On possède peu de données sur la pharmacocinétique du tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les insuffisants hépatiques (voir **Pharmacocinétique**). On recommande donc d'augmenter la posologie avec prudence et de surveiller de près les effets indésirables chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**). N'ayant pas fait l'objet d'études dans cette population, le tartrate hydrogéné de rivastigmine est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Épreuves de laboratoire

Élévation des taux d'amylase et de lipase sériques chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson

Parmi les patients présentant des taux normaux au départ, 17% de ceux ayant reçu le tartrate hydrogéné de rivastigmine et 10% de ceux ayant reçu le placebo ont présenté un taux d'amylase sérique supérieur à la limite de la normale lors du deuxième dosage effectué à la fin de l'étude

(semaine 24). Dans le cas de la lipase, ce sont respectivement 9 % et 4 % des patients qui ont connu une telle augmentation. Les taux d'amylase et de lipase ont plus que doublé par rapport à la normale chez respectivement 2 et 7 patients sous tartrate hydrogéné de rivastigmine, mais rien de tel ne s'est produit chez les patients sous placebo. Une élévation et de l'amylase et de la lipase a été observée chez 12 patients ayant reçu le tartrate hydrogéné de rivastigmine, mais non chez les patients sous placebo. Aucun cas de pancréatite n'a été signalé comme effet indésirable lors de cette étude.

Neurologie

Convulsions : Des cas de convulsion ont été signalés lors des essais cliniques contrôlés par placebo sur le tartrate hydrogéné de rivastigmine. En effet, les cholinomimétiques, croit-on, pourraient entraîner des convulsions généralisées, mais les crises peuvent également être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, on doit soupeser soigneusement les risques et les bienfaits du tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les patients qui ont des antécédents de convulsions.

Étant donné que le tartrate hydrogéné de rivastigmine n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer modérément grave ou grave, de démence modérément grave ou grave associée à la maladie de Parkinson ou d'une démence d'un autre type, on ignore quelles sont l'efficacité et l'innocuité de cet agent chez ce type de patients.

Fonction rénale

On possède peu de données sur la pharmacocinétique du tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les insuffisants rénaux (voir **Pharmacocinétique**). On recommande donc d'augmenter la posologie avec prudence et de surveiller de près les effets indésirables chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Fonction respiratoire

Comme dans le cas des autres agents cholinomimétiques, le tartrate hydrogéné de rivastigmine doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive. On ne dispose d'aucune donnée sur le traitement de patients atteints de pareilles affections.

Populations et cas particuliers

Grossesse

L'innocuité du tartrate hydrogéné de rivastigmine n'ayant pas été établie chez la femme enceinte, Novo-Rivastigmine ne devrait être utilisé chez les femmes en âge de procréer que si, de l'avis du médecin, les avantages pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement

Comme on ignore si le tartrate hydrogéné de rivastigmine se retrouve dans le lait maternel, cet agent ne devrait pas être utilisé durant l'allaitement.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du tartrate hydrogéné de rivastigmine n'ont été établies dans le traitement d'aucune maladie pédiatrique.

Personnes âgées

Emploi chez les patients de > 85 ans : Au cours des essais cliniques contrôlés sur le traitement de la maladie d'Alzheimer, 68 patients de plus de 85 ans ont reçu du tartrate hydrogéné de rivastigmine, à raison de 6 à 12 mg/j. Parmi ceux-ci, 12 ont reçu des doses élevées (> 9 à 12 mg/j). Par conséquent, l'innocuité du tartrate hydrogéné de rivastigmine n'a pas été déterminée adéquatement dans ce groupe d'âges. Par ailleurs, les manifestations suivantes se sont intensifiées avec l'augmentation de la dose chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant pris part aux essais cliniques contrôlés : nausées, diarrhées, vomissements, étourdissements, anorexie, fatigue, dyspepsie et faiblesse. Il faut donc se montrer prudent lorsqu'on augmente la posologie du tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les personnes de > 85 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Emploi chez les patients âgés souffrant de maladies comorbides graves : On possède peu de données concernant l'innocuité du tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les patients qui non seulement sont légèrement ou modérément atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson, mais qui souffrent également d'une ou de plusieurs maladies graves. Par conséquent, l'utilisation du tartrate hydrogéné de rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence associée à la maladie de Parkinson et d'autres formes de maladies chroniques courantes chez les personnes âgées ne doit être envisagée qu'après mûre évaluation des risques et des bienfaits du traitement, lequel doit par ailleurs comprendre une surveillance étroite des effets indésirables (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Patients souffrant de démence vasculaire

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 6 mois, des patients ayant reçu un diagnostic de probable démence vasculaire — selon les critères NINDS-AIREN — ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement à double insu, l'un devant recevoir du tartrate hydrogéné de rivastigmine (3-12 mg/j, n = 363), l'autre, un placebo (n = 344). Les critères NINDS-AIREN sont conçus pour identifier les patients dont les symptômes de démence semblent être principalement d'origine vasculaire et exclure du même coup les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Dans l'ensemble, cette étude a révélé que le tartrate hydrogéné de rivastigmine ne constitue pas un traitement efficace chez les patients qui souffrent de démence vasculaire.

Cette étude a également montré que la fréquence globale d'effets indésirables dus au traitement était plus faible chez les patients atteints de démence vasculaire que la fréquence observée antérieurement chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, en ce qui a trait

aux effets secondaires sérieux signalés tant par les sujets sous tartrate hydrogéné de rivastigmine que sous placebo, la fréquence observée chez les patients souffrant de démence vasculaire était généralement plus élevée que celle observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette observation peut être associée au plus grand nombre d'affections comorbides chez les patients souffrant de démence vasculaire.

Parmi les patients souffrant de démence vasculaire, ceux qui ont reçu du tartrate hydrogéné de rivastigmine ont présenté un taux plus élevé de mortalité due à toutes causes confondues (2,2 % contre 1,2 %) que les patients sous placebo, de même qu'un taux plus élevé de manifestations indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires telles que : angine de poitrine, infarctus du myocarde, coronaropathie, hypertension, dysarthrie et AVC. La majorité des décès survenus, tant chez les patients sous tartrate hydrogéné de rivastigmine que chez les patients sous placebo, étaient dus soit à un trouble cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, soit à une insuffisance respiratoire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Réactions observées lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Démence de type Alzheimer

Au total, 1923 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère ou modérée ont reçu du tartrate hydrogéné de rivastigmine comme traitement lors des essais cliniques contrôlés. De ce nombre, 1417 (74 %) ont poursuivi les essais jusqu'à la fin. La durée moyenne du traitement dans tous les groupes sous tartrate hydrogéné de rivastigmine a été de 154 jours (soit de 1 à 255 jours).

Effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement

Globalement, la survenue d'effets indésirables a été à l'origine de l'abandon des essais de phase III chez 18 % des patients (340/1923) sous tartrate hydrogéné de rivastigmine et chez 9 % des patients (75/868) sous placebo. Au cours de la phase d'ajustement posologique, le taux d'abandon des essais cliniques contrôlés en raison d'effet secondaire a été de 5 % chez les patients sous placebo et chez ceux ayant reçu 1 à 4 mg/j de tartrate hydrogéné de rivastigmine, et de 21 % chez ceux ayant reçu 6 à 12 mg/j de tartrate hydrogéné de rivastigmine. Au cours de la phase d'entretien, ces proportions se sont chiffrées respectivement à 3 %, 3 % et 6 %.

Chez les sujets traités par le tartrate hydrogéné de rivastigmine, les femmes étaient environ deux fois plus susceptibles d'abandonner l'essai en raison d'effet indésirable que les hommes (femmes : 21 % ; hommes : 12 %). On a par ailleurs constaté qu'elles étaient également plus susceptibles d'avoir une réaction indésirable gastro-intestinale et de perdre du poids.

Le tableau I présente les effets indésirables les plus courants ayant conduit à l'abandon du traitement, soit ceux dont la fréquence, deux fois plus élevée dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo, s'élevait à au moins 2 %.

Tableau I — Effets indésirables les plus courants ayant mené à l'abandon du traitement, observés au cours des phases d'ajustement posologique et d'entretien des essais B351, B352 et B303 (effets de fréquence $\geq 2\%$, survenus deux fois plus souvent dans le groupe de traitement actif que dans le groupe sous placebo)[†].

Effet indésirable	Phase d'ajustement posologique (Semaines 1-12)			Phase d'entretien (Semaines 13-26)		
	Placebo n = 646	1-4 mg/j n = 644	6-12 mg/j n = 824	Placebo n = 588	1-4 mg/j n = 587	6-12 mg/j n = 601
Tous	5 %	5 %	21 %	3 %	3 %	6 %
Nausées	1 %	1 %	10 %	0 %	< 1 %	1 %
Vomissements	0 %	< 1 %	5 %	0 %	< 1 %	2 %
Anorexie	0 %	< 1 %	3 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Étourdissements	< 1 %	< 1 %	3 %	< 1 %	0 %	1 %
Douleurs abdominales	< 1 %	< 1 %	2 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Asthénie	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %	< 1 %
Fatigue	< 1 %	< 1 %	2 %	0 %	0 %	< 1 %

[†]Tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude ont été inclus dans les résultats correspondants à la phase d'ajustement posologique. Tous les patients de la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondants à la phase d'entretien.

La posologie utilisée durant les phases d'ajustement et d'entretien doit rester souple et être adaptée aux besoins du patient.

Effets indésirables cliniques les plus fréquents associés à l'utilisation du tartrate hydrogéné de rivastigmine

Les effets indésirables les plus courants — soit ceux dont la fréquence, deux fois plus élevée dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo, est d'au moins 5 % — s'expliquent en grande partie par les effets cholinomimétiques du tartrate hydrogéné de rivastigmine. Ces derniers comprennent les manifestations suivantes : nausées, vomissements, étourdissements, diarrhée, anorexie, perte pondérale > 7 % par rapport au poids initial et douleurs abdominales.

Le tableau II présente une comparaison des effets indésirables courants (dont la fréquence, deux fois plus élevée dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo, est $\geq 5\%$) par groupe de traitement au cours de la phase d'ajustement posologique (semaines 1-12) et de la phase d'entretien (semaines 13-26). En règle générale, ces effets étaient d'intensité légère, plus

fréquents aux doses élevées et de courte durée. Ils se sont généralement atténués avec le temps ou l'arrêt du traitement.

Tableau II — Effets indésirables courants observés au cours des phases d'ajustement posologique et d'entretien des essais B351, B352 et B303 (effets de fréquence $\geq 5\%$, survenus deux fois plus souvent dans le groupe de traitement actif que dans le groupe sous placebo)[†].

Effet indésirable	Phase d'ajustement posologique (Semaines 1-12)			Phase d'entretien (Semaines 13-26)		
	Placebo n = 646	1-4 mg/j n = 644	6-12 mg/j n = 824	Placebo n = 588	1-4 mg/j n = 587	6-12 mg/j n = 601
Nausées	9 %	15 %	40 %	4 %	8 %	15 %
Vomissements	3 %	5 %	23 %	3 %	5 %	14 %
Étourdissements	10 %	10 %	19 %	4 %	6 %	10 %
Diarrhée	9 %	8 %	16 %	4 %	5 %	9 %
Anorexie	2 %	5 %	13 %	1 %	2 %	4 %
Douleurs abdominales	4 %	5 %	10 %	3 %	3 %	4 %
Fatigue	4 %	4 %	8 %	1 %	2 %	3 %
Asthénie	2 %	1 %	6 %	1 %	2 %	3 %
Somnolence	2 %	4 %	5 %	1 %	1 %	1 %

[†]Tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude ont été inclus dans les résultats correspondants à la phase d'ajustement posologique. Tous les patients de la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondants à la phase d'entretien.

La posologie utilisée durant les phases d'ajustement et d'entretien doit rester souple et être adaptée aux besoins du patient.

La tolérabilité d'une dose de départ de 1,5 mg *bid* (3 mg/j) et d'une augmentation de la dose de 1,5 mg *bid* (3 mg/j) à un intervalle minimum de deux semaines a été évaluée dans une étude ouverte comprenant 305 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces patients, 40 (13 %) ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Le type et la fréquence des effets indésirables qui ont été signalés ne semblaient pas différer grandement de ceux qui ont été observés dans les études contrôlées par placebo.

Effets indésirables signalés pendant les essais contrôlés

Les effets mentionnés ci-après ont été observés lors d'essais cliniques menés sous étroite surveillance, auprès d'une population de patients choisis avec soin. Or étant donné que les conditions d'utilisation du médicament, le mode de déclaration des effets indésirables et le genre de patients traités peuvent être différents dans la pratique courante ou dans d'autres essais cliniques, il est possible que la fréquence indiquée dans le tableau III ne tienne plus. Ce tableau présente les signes et symptômes observés chez les patients ayant participé aux essais de phase III contrôlés par placebo, et dont la fréquence d'apparition, plus élevée chez les sujets sous tartrate hydrogéné de rivastigmine que chez les sujets sous placebo, était d'au moins 2 %. Les essais contrôlés de phase III ne comprenaient pas suffisamment de patients non caucasiens pour qu'il soit possible de se prononcer sur l'effet de la race sur la fréquence des effets indésirables. De

même, trop peu de patients de plus de 85 ans y ont pris part pour que l'influence du vieillissement sur lesdits effets puisse être évaluée. Les patients de sexe féminin étaient davantage susceptibles de souffrir de nausées, d'avoir des vomissements, de perdre l'appétit ou de perdre du poids.

Tableau III — Effets indésirables de fréquence $\geq 2\%$, signalés plus souvent dans les essais cliniques chez les patients sous tartrate hydrogéné de rivastigmine que chez les patients sous placebo.

Appareil ou système/Effet indésirable	Placebo (n = 868)	Rivastigmine (n = 1923)
Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable ou un autre	79	87
Système nerveux autonome		
Transpiration accrue	1	3
Organisme entier		
Fatigue	5	7
Asthénie	2	5
Malaise	2	4
Perte de poids	< 1	2
Appareil cardiovasculaire, troubles généraux		
Hypertension	2	3
Systèmes nerveux central et périphérique		
Étourdissements	11	19
Céphalées	12	15
Somnolence	3	5
Tremblements	1	3
Appareil digestif		
Nausées	12	37
Vomissements	6	23
Diarrhée	11	16
Anorexie	3	13
Douleurs abdominales	6	11
Dyspepsie	4	8
Constipation	4	5
Flatulence	2	4
Éructation	1	2
Troubles mentaux		
Insomnie	7	8
Dépression	4	5
Anxiété	3	4
Hallucinations	3	4
Nervosité	3	4
Agressivité	2	3
Appareil respiratoire		
Rhinite	3	4
Dyspnée	1	2
Peau et annexes		
Prurit	1	2
Appareil urinaire		
Incontinence	2	3
Pollakiurie	1	2
Troubles de la vue		

Appareil ou système/Effet indésirable	Placebo (n = 868)	Rivastigmine (n = 1923)
Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable ou un autre	79	87
Vue anormale	1	2

Autres effets observés durant les essais cliniques

Le tartrate hydrogéné de rivastigmine a été administré à plus de 5297 sujets au cours des essais cliniques effectués à l'échelle mondiale. Parmi ceux-ci, 4326 ont été traités pendant au moins trois mois, 3407 l'ont été pendant au moins six mois, 2150 pendant un an, 1250 pendant deux ans et 168 pendant plus de trois ans. En ce qui a trait à la dose la plus élevée, 1679 patients ont reçu des doses quotidiennes moyennes de 10 à 12 mg : 1659 pendant trois mois, 1504 pendant six mois, 885 pendant un an, 629 pendant deux ans et 86 pendant plus de trois ans.

Les signes et symptômes observés pendant le traitement lors de huit essais cliniques contrôlés et de neuf essais ouverts menés en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, en Australie, en Afrique du Sud et au Japon ont été signalés comme effets indésirables par des chercheurs qui ont utilisé une terminologie qui leur était propre. Par conséquent, pour obtenir une estimation globale de la proportion de sujets ayant éprouvé des effets semblables, les manifestations ont été regroupées en de plus petites catégories normalisées à l'aide d'une version modifiée du dictionnaire de l'OMS. La fréquence des effets a ensuite été calculée pour l'ensemble des études. Ce sont ces catégories qui sont présentées ci-dessous. La fréquence des effets indiqués correspond au nombre de patients qui, sur les 5297 à avoir participé aux essais cliniques, ont éprouvé ces effets pendant le traitement par le tartrate hydrogéné de rivastigmine. Tous les effets s'étant manifestés au moins six fois ont été inclus, à l'exception de ceux mentionnés dans le tableau III, de ceux décrits par un terme de l'OMS trop général pour être informatif et enfin de ceux qui ont moins de chances d'avoir été causés par le traitement. Les effets sont classés par appareil ou système et présentés selon les définitions suivantes : « effet indésirable fréquent » – effet observé chez au moins 1 patient sur 100 ; « effet indésirable rare » – effet observé chez 1 patient sur 1000 à 1 patient sur 100. Les effets indésirables présentés ci-après ne sont pas nécessairement imputables au tartrate hydrogéné de rivastigmine et dans la plupart des cas, on les a observés à peu près aussi souvent chez les sujets sous placebo dans les études contrôlées.

Système nerveux autonome : *Fréquent* : Syncope. *Rares* : Peau moite et froide, sécheresse buccale, bouffées vasomotrices, salivation accrue.

Organisme entier : *Fréquents* : Traumatisme accidentel, allergie, douleur thoracique, œdème, fièvre, bouffées de chaleur, symptômes pseudo-grippaux, surdosage, frissons. *Rares* : Réaction allergique, douleurs thoraciques rétrosternales, œdème périorbitaire, œdème facial, sensation de froid, halitose, hypothermie, réaction inflammatoire non précisée, douleurs, pâleur, tumeur non précisée, trouble palpébral non précisé, gain pondéral.

Appareil cardiovasculaire : *Fréquents* : Angine de poitrine, insuffisance cardiaque, hypotension, infarctus du myocarde, œdème périphérique, hypotension orthostatique. *Rares* : Douleurs thoraciques, troubles coronariens, anomalies de l'ÉCG, œdème, œdème généralisé, bruits anormaux du cœur, ischémie myocardique.

Systèmes nerveux central et périphérique : *Fréquents* : Démarche anormale, ataxie, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésie, vertige. *Rares* : Coordination anormale, aphasie, apraxie, accident vasculaire cérébral, coma, dysphonie, hyperkinésie, hyperréflexie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, hyporéflexivité, contractions musculaires involontaires, migraine, névralgie, neuropathie, nystagmus, parésie, neuropathie périphérique, trouble de l'élocution.

Troubles du collagène : *Rare* : Polyarthrite rhumatoïde.

Système endocrinien : *Rares* : Goitre, hypothyroïdie.

Appareil digestif : *Fréquents* : Incontinence fécale, gastrite, troubles dentaires. *Rares* : Colite, polypes colorectaux, diverticulite, ulcère duodéal, dysphagie, œsophagite, ulcère gastrique, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hématomèse, hernie, hoquet, augmentation de l'appétit, obstruction intestinale, mélaena, pancréatite, ulcère gastro-duodéal, troubles rectaux, hémorragie rectale, ténésme, caries dentaires, stomatite ulcéreuse.

Troubles auditifs et vestibulaires : *Fréquent* : Acouphène. *Rares* : Surdité, otalgie, trouble otique non précisé, troubles vestibulaires.

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques : *Fréquents* : Bradycardie, fibrillation auriculaire, palpitations. *Rares* : Arythmie, bloc AV, bloc de branche, arrêt cardiaque, extrasystoles, maladie du sinus, tachycardie supraventriculaire, tachycardie.

Blessures, intoxication et complications opératoires : *Rares* : Chutes.

Troubles hépatiques et biliaires : *Rares* : Dysfonctionnement hépatique, cholécystite, cholélithiase, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, hausse des enzymes hépatiques.

Troubles métaboliques et nutritionnels : *Fréquents* : Déshydratation, hypokaliémie. *Rares* : Cachexie, diabète, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipémie, hypoglycémie, hyponatrémie, soif.

Troubles locomoteurs : *Fréquents* : Arthralgie, arthrite, dorsalgie, fractures, crampes dans les jambes, douleurs dans les jambes, myalgie, douleurs. *Rares* : Arthropathie, arthrose, troubles osseux, douleurs osseuses, bursite, crampes, hernie, malformations articulaires, faiblesse musculaire, ostéoporose, malformation du rachis, raideur, tendinite, troubles tendineux, troubles des disques intervertébraux.

Myocarde, endocarde, péricarde et valves cardiaques : *Fréquents* : Angine de poitrine, infarctus du myocarde. *Rares* : Troubles coronariens, bruits anormaux du cœur, ischémie myocardique.

Néoplasmes : *Fréquent* : Carcinome basocellulaire. *Rares* : Carcinome de la vessie, carcinome, carcinome du côlon, cancer du sein (femmes), cancer de la peau, adénocarcinome non précisé, néoplasme non précisé.

Troubles de l'hémostase : *Fréquent* : Épistaxis. *Rares* : Hématome, purpura, thrombocytopenie, hémorragie non précisée.

Troubles mentaux : *Fréquents* : Agitation, trouble du comportement, confusion, délire, réaction paranoïde, rêves morbides. *Rares* : Activité onirique anormale, amnésie, apathie, diminution de la libido, délire, démence, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, trouble de la concentration, augmentation de la libido, névrose, psychose, troubles du sommeil, réaction de stress, idéation suicidaire.

Troubles érythrocytaires : *Fréquent* : Anémie. *Rares* : Anémie par carence en vitamine B₁₂, anémie hypochrome.

Appareil reproducteur (hommes et femmes) : *Fréquent* : Troubles de la prostate. *Rares* : Vaginite atrophique, douleurs mammaires (femmes), impuissance, saignements intermenstruels, troubles utérins non précisés, hémorragie vaginale, vaginite.

Système immunitaire : *Fréquents* : Infection, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection virale. *Rares* : Infection bactérienne, cellulite, cystite, mycose, infection à herpès simplex, zona, candidose, onychomycose, otite moyenne, affection parasitaire, septicémie.

Appareil respiratoire : *Fréquents* : Bronchite, toux, pharyngite, sinusite. *Rares* : Bruits thoraciques anormaux, apnée, bronchospasme, emphysème, hyperventilation, expectoration accrue, laryngite, épanchement pleural, trouble pulmonaire, œdème pulmonaire, trouble respiratoire, insuffisance respiratoire.

Peau et annexes : *Fréquents* : Éruptions cutanées, trouble cutané, ulcère cutané. *Rares* : Abscess, acné, alopecie, éruption bulleuse, dermatite de contact, dermatite, sécheresse cutanée, eczéma, éruption érythémateuse, furonculose, prurit génital, hyperkératose, éruption maculopapuleuse, troubles unguéaux, otite externe, éruption cutanée psoriasiforme, séborrhée, kyste cutané, changement de couleur de la peau, exfoliation cutanée, hypertrophie cutanée, érythème solaire, urticaire, verrues.

Sens : *Rares* : Perte du goût, dysgueusie.

Troubles de l'appareil urinaire : *Fréquent* : Hématurie. *Rares* : Insuffisance rénale aiguë, albuminurie, dysurie, trouble mictionnel, miction impérieuse, nycturie, polyurie, pyurie, calculs rénaux, kyste rénal, dysfonctionnement rénal, trouble vésical non précisé, trouble urétral, rétention urinaire.

Troubles vasculaires (extracardiaques) : *Fréquent* : Trouble cérébrovasculaire. *Rares* : Anévrisme, trouble circulatoire, hémorroïdes, hémorragie intracrânienne, ischémie périphérique,

phlébite, embolie pulmonaire, thrombophlébite profonde, thrombose, veines variqueuses, troubles vasculaires.

Troubles oculaires : *Fréquents* : Cataracte, conjonctivite. *Rares* : Sécrétion anormale de larmes, blépharite, hémorragie conjonctivale, diplopie, anomalie oculaire, douleur oculaire, glaucome.

Leucocytes et mécanismes de résistance : *Rares* : Leucocytose, lymphadénopathie.

Démence associée à la maladie de Parkinson

Au cours d'un essai à double insu de 24 semaines contrôlé par placebo, 541 patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir le médicament, l'autre, un placebo (rapport de 2:1). De ce nombre, 73 % des sujets sous traitement actif et 82 % des témoins recevant le placebo ont poursuivi l'essai jusqu'au bout (c.-à-d. qu'ils n'ont pas abandonné leur traitement). La durée moyenne du traitement chez les patients recevant le tartrate hydrogéné de rivastigmine a été de 144 jours (soit entre 4 et 197 jours).

Exception faite de la fréquence des tremblements et de l'aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson en général — plus importante qu'avec le placebo —, dans l'ensemble, le tableau des effets indésirables de la rivastigmine observé dans cette étude cadrerait avec celui des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Outre la différence des populations étudiées, de nombreux facteurs peuvent avoir une incidence sur la différence entre le taux d'effets indésirables observé dans la maladie d'Alzheimer et celui observé dans la maladie de Parkinson, entre autres les différentes posologies inhérentes aux protocoles expérimentaux à savoir : a) la longueur de l'intervalle précédant l'augmentation de la dose (plus long dans la maladie de Parkinson, soit 4 semaines comparativement à 1 – 2 semaines dans la maladie d'Alzheimer) et b) le fait que certains patients souffrant de la maladie d'Alzheimer aient reçu des doses plus faibles (soit 1 mg/j pour certains d'entre eux) que les patients atteints de la maladie de Parkinson (≥ 3 mg/j).

Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement

Au cours de l'unique essai contrôlé d'une durée de 24 semaines sur la rivastigmine, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables a été de 18,2 % chez les patients ayant reçu 3 à 12 mg/j de rivastigmine, comparativement à 11,2 % chez les patients sous placebo. Les effets secondaires les plus fréquents à l'origine de l'abandon du traitement, c.-à-d. ceux dont la fréquence, plus élevée que chez les patients sous placebo, atteignait au moins 1 % chez les patients sous rivastigmine, ont été les suivants : nausées (3,6 % avec la rivastigmine contre 0,6 % avec le placebo), vomissements (1,9 % avec la rivastigmine contre 0,6 % avec le placebo) et tremblements (1,7 % avec la rivastigmine contre 0,0 % avec le placebo).

Effets indésirables cliniques les plus fréquents

Les effets indésirables les plus courants, soit ceux dont la fréquence, deux fois plus élevée chez les patients sous rivastigmine que chez les patients sous placebo, atteint au moins 5 %, s'expliquent en grande partie par les effets cholinergiques de la rivastigmine. Nausées, vomissements, tremblements, étourdissements et anorexie en constituent quelques-uns.

Le tableau IV présente une comparaison des effets indésirables courants (fréquence $\geq 5\%$ et deux fois plus élevée que dans le groupe placebo) par groupe de traitement au cours des phases d'ajustement posologique (semaines 1 à 16) et d'entretien (semaines 17 à 24).

Tableau IV — Effets indésirables courants (fréquence $\geq 5\%$ et deux fois plus élevée que dans le groupe placebo) observés dans l'unique essai contrôlé au cours des phases d'ajustement posologique et d'entretien[†].

Effet indésirable	Phase d'ajustement posologique (semaines 1 à 16)		Phase d'entretien (semaines 17 à 24)	
	Placebo n = 179	Rivastigmine n = 362	Placebo n = 158	Rivastigmine n = 281
Nausées	11 %	27 %	1 %	5 %
Vomissements	2 %	14 %	0 %	4 %
Tremblements	3 %	9 %	1 %	1 %
Étourdissements	1 %	6 %	0 %	< 1 %
Anorexie	2 %	5 %	1 %	2 %

[†]Tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude ont été inclus dans les résultats correspondants à la phase d'ajustement posologique. Tous les patients de la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondants à la phase d'entretien.

Effets indésirables signalés pendant les essais contrôlés

Les effets mentionnés ci-après ont été observés lors d'essais cliniques menés sous étroite surveillance, auprès d'une population de patients choisis avec soin. Or étant donné que les conditions d'utilisation du médicament, le mode de déclaration des effets indésirables et le genre de patients traités peuvent être différents dans la pratique courante ou dans d'autres essais cliniques, il est possible que la fréquence indiquée dans le tableau V ne tienne plus. Ce tableau présente les signes et symptômes observés les patients ayant participé à l'unique essai contrôlé par placebo, et dont la fréquence d'apparition, plus élevée chez les sujets sous rivastigmine (3 à 12 mg/j) que chez les sujets sous placebo, était d'au moins 2 %. Cet essai ne comprenait pas suffisamment de patients non caucasiens pour qu'il soit possible de se prononcer sur l'effet de la race sur la fréquence des effets indésirables. De même, trop peu de patients de plus de 85 ans y ont pris part pour que l'influence du vieillissement sur lesdits effets puisse être évaluée. Les patients de sexe féminin étaient davantage susceptibles de souffrir de nausées, d'avoir des vomissements, de perdre l'appétit ou de perdre du poids.

En règle générale, la fréquence des effets indésirables a diminué avec la poursuite du traitement d'entretien.

Tableau V — Effets indésirables signalés dans l'unique essai contrôlé chez au moins 2 % des patients sous rivastigmine (3 à 12 mg/j) et s'étant manifestés deux fois plus souvent que chez les patients sous placebo.

Appareil ou système/Effet indésirable	Placebo (n = 179)	Rivastigmine (n = 362)
Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable ou un autre	71	84

Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	11	29
Vomissements	2	17
Diarrhée	4	7
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	1	4
Troubles généraux et anomalie au point d'administration		
Fatigue	3	4
Asthénie	1	2
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	3	6
Déshydratation	1	2
Système nerveux		
Tremblements	4	10
Étourdissements	1	6
Céphalées	3	4
Somnolence	3	4
Aggravation de la maladie de Parkinson	1	3
Bradykinésie	2	2
Parkinsonisme	1	2
Troubles mentaux		
Anxiété	1	4
Insomnie	2	3
Agitation	2	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	1	2

Symptômes extrapyramidaux

Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut induire des symptômes extrapyramidaux ou en exacerber. Une aggravation de ces symptômes (incluant la bradykinésie, la dyskinésie et la démarche anormale) ainsi qu'une augmentation de la fréquence ou de la gravité des tremblements ont été observées chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson et sous traitement par tartrate hydrogéné de rivastigmine. Ce type de problème a, dans certains cas, entraîné l'abandon du traitement par la rivastigmine (p. ex., 1,7 % des patients sous rivastigmine ont interrompu leur traitement en raison de tremblements, comparativement à 0 % chez les patients sous placebo).

Le tableau VI présente le nombre et la fréquence des effets indésirables préalablement définis dans l'unique essai contrôlé comme possiblement représentatifs d'une aggravation des symptômes parkinsoniens. Figurent dans ce tableau les effets indésirables dont la fréquence a été plus élevée chez les sujets sous rivastigmine que chez les sujets sous placebo ; les autres effets préalablement définis apparaissent à la fin.

Tableau VI — Effets indésirables préalablement définis comme possiblement représentatifs d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson[†].

	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Total des patients participant à l'étude	362 (100)	179 (100)
Total des patients ayant signalé un effet indésirable prédéfini	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Aggravation de la maladie de Parkinson/parkinsonisme	20 (5,5)	3 (1,7)
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Hypersécrétion de salive	5 (1,4)	0
Dyskinésie	5 (1,4)	1 (0,6)
Démarche anormale	5 (1,4)	0
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Raideur musculosquelettique	3 (0,8)	0
Trouble extrapyramidal	1 (0,3)	0
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Frissons	1 (0,3)	0
Dysfonction motrice	1 (0,3)	0

† Les effets indésirables prédéfinis observés chez les patients sous rivastigmine mais non à une fréquence supérieure que dans le groupe sous placebo comprennent les chutes, les troubles de l'équilibre, l'écoulement de salive, le phénomène « on-off », le phénomène d'inertie, l'hypertonie et la dysarthrie.

En ce qui a trait aux cas de tremblements signalés, environ 90 % d'entre eux se sont limités à un seul épisode et 47,5 % sont survenus moins d'une semaine après une augmentation de la posologie.

L'analyse des symptômes extrapyramidaux de deux sous-groupes de patients souffrant de forme légère (stade 1,0 à 2,5 selon Hoehn et Yarh) ou modérée (stade 3,0 à 5,0 selon Hoehn et Yarh) de la maladie de Parkinson n'a pas fait apparaître de différence entre eux, sauf en ce qui a trait aux points suivants :

- a) Comme le montre le tableau VI, parmi les patients modérément ou gravement atteints de démence associée à la maladie de Parkinson, plus nombreux (en pourcentage) ont été ceux qui ont éprouvé des symptômes représentatifs d'une aggravation du parkinsonisme (32 % contre 23 %), en raison principalement de la fréquence des chutes (10 % contre 1,6 %) et des cas d'aggravation des symptômes parkinsoniens (4 % contre 0,5 %). Pareille observation n'a pas été faite chez les patients ayant reçu le placebo.
- b) Le pourcentage de patients ayant connu une résolution de leurs tremblements pendant l'étude même était moins élevé parmi les patients modérément ou gravement atteints de la maladie de Parkinson (47 %) que parmi les patients légèrement atteints (62 %).

Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Aggravation des tremblements et des autres symptômes extrapyramidaux** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Autres effets indésirables observés pendant les essais cliniques sur la démence associée à la maladie de Parkinson

Dans le cadre des essais cliniques menés à l'échelle du globe, 485 sujets atteints de démence associée à la maladie de Parkinson ont reçu du tartrate hydrogéné de rivastigmine. Parmi ceux-ci, 413 ont été traités pendant au moins 3 mois, 253 pendant au moins 6 mois et 113 pendant un an.

Les paragraphes ci-après font état des autres effets indésirables survenus au cours du traitement chez au moins 1 patient (environ 0,3 %) atteint de démence associée à la maladie de Parkinson, à l'exclusion des effets déjà mentionnés sous la rubrique *Démence de type Alzheimer* ou ailleurs dans la présente monographie, de ceux décrits par un terme de l'OMS trop général pour être informatif, des effets relativement mineurs et enfin de ceux qui ont moins de chances d'avoir été causés par le traitement. Les effets sont classés par appareil ou système et présentés selon les définitions suivantes : « effet indésirable fréquent » – effet observé chez au moins 1 patient sur 100 ; « effet indésirable rare » – effet observé chez 1 patient sur 1000 à 1 patient sur 100. Les effets indésirables présentés ci-après ne sont pas nécessairement imputables au tartrate hydrogéné de rivastigmine et dans la plupart des cas, on les a observés à peu près aussi souvent chez les sujets sous placebo dans les études contrôlées.

Appareil cardiovasculaire : *Fréquent* : Douleur thoracique. *Rare* : Mort subite d'origine cardiaque.

Systèmes nerveux central et périphérique : *Fréquents* : Dyskinésie, accident ischémique transitoire. *Rares* : Dystonie, hémiparésie, épilepsie, syndrome des jambes sans repos.

Système endocrinien : *Rare* : Hausse de la prolactine.

Appareil digestif : *Fréquent* : Dyspepsie. *Rares* : Fécalomes, dysphagie, diverticulite, péritonite.

Troubles auditifs et vestibulaires : *Fréquent* : Vertige. *Rare* : Syndrome de Ménière.

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques : *Rare* : Syndrome d'Adam-Stokes.

Troubles hépatiques et biliaires : *Rares* : Augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase.

Troubles musculosquelettiques : *Fréquent* : Dorsalgie. *Rares* : Raideur musculaire, myoclonie, phénomène d'inertie.

Troubles mentaux : *Fréquents* : Agitation, dépression. *Rares* : Délire, insomnie.

Appareil reproducteur (hommes et femmes) : *Rares* : Hypertrophie de l'endomètre, mastite, adénome prostatique.

Appareil respiratoire : *Fréquent* : Dyspnée. *Rare* : Toux.

Troubles de l'appareil urinaire : *Rares* : Incontinence, vessie neurogène.

Troubles vasculaires (extracardiaques) : *Rares* : Syncope vasovagale, vascularite.

Troubles oculaires : *Rares* : Vue brouillée, blépharospasme, conjonctivite, rétinopathie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Depuis la commercialisation du tartrate hydrogéné de rivastigmine, des effets indésirables présentant un lien temporel avec ce médicament ont été signalés volontairement. Parmi ceux qui ne sont pas mentionnés ci-dessus et qui peuvent ou non lui être associés figurent les manifestations suivantes.

Peau et annexes cutanées : Syndrome de Stevens-Johnson.

Appareil digestif : Vomissements graves avec rupture de l'œsophage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Emploi avec des anticholinergiques : Compte tenu de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent perturber l'activité des médicaments anticholinergiques.

Emploi avec des cholinomimétiques ou d'autres inhibiteurs de la cholinestérase : L'administration concomitante d'inhibiteurs de la cholinestérase et de succinylcholine, de curarisants semblables ou d'agonistes cholinergiques tels que le béthanéchol peut donner lieu à un effet synergique.

Emploi avec des psychotropes : Étant donné que peu de patients ont reçu des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants lors des essais cliniques sur le tartrate hydrogéné de rivastigmine, on sait peu de choses sur les interactions potentielles entre la rivastigmine et ces agents.

Effets de la rivastigmine sur le métabolisme des autres médicaments : Le métabolisme du tartrate hydrogéné de rivastigmine prend principalement la forme d'une hydrolyse par les estérases. Si aucune étude *in vivo* n'a exploré les effets de la rivastigmine sur la clairance des médicaments métabolisés par le CYP₄₅₀, en revanche, les études *in vitro* donnent à penser qu'aucune interaction pharmacocinétique ne devrait se produire avec les agents métabolisés par les isoenzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8 et CYP2C19.

Le tartrate hydrogéné de rivastigmine peut inhiber le métabolisme d'autres médicaments par la butyrylcholinestérase (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme**).

Effets des autres médicaments sur le métabolisme du tartrate hydrogéné de rivastigmine : Les agents qui induisent ou qui inhibent le CYP₄₅₀ ne devraient pas modifier le métabolisme du tartrate hydrogéné de rivastigmine. Bien qu'aucune étude pharmacocinétique formelle n'ait

évalué le risque d'interactions entre la rivastigmine et divers médicaments couramment employés par les personnes âgées, des analyses pharmacocinétiques menées chez un sous-groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant pris part aux essais cliniques contrôlés (n = 359 ; dose = 6 à 12 mg/j) donnent à penser que l'administration concomitante de tartrate hydrogéné de rivastigmine et d'agents de prescription courants ne devrait ni modifier la pharmacocinétique de la rivastigmine, ni augmenter le risque d'effets indésirables pertinents sur le plan clinique. Cela dit, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement chronique concomitant au cours des essais s'établit comme suit : anilides (p. ex., acétaminophène) : 10 %, antiacides : 12 %, antiangineux : 6 %, antihistaminiques : 2 %, antihypertenseurs : 12 %, benzodiazépines : < 1 %, β -bloquants : 7 %, bloqueurs des canaux calciques : 12 %, glucosides digitaliques : 5 %, anti-inflammatoires non stéroïdiens : 13 %, hypoglycémifiants oraux : 3 %, acide salicylique et dérivés : 28 %.

Interactions médicament-médicament

Le risque d'interactions entre le tartrate hydrogéné de rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam et la fluoxétine n'a été évalué que dans le cadre d'études à court terme comportant l'administration de doses uniques à de jeunes volontaires en bonne santé. Aucun effet important sur la pharmacocinétique de ces agents ou le métabolisme du tartrate hydrogéné de rivastigmine n'a été observé. Nulle étude semblable n'a été menée chez les personnes âgées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Chez les personnes âgées (> 85 ans) de faible poids (surtout les femmes) et les patients atteints d'affections comorbides graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION**), le traitement devrait commencer par l'administration de doses plus espacées (1,5 mg/j), suivie d'une augmentation moins rapide de la posologie que chez les adultes plus jeunes.
- Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION**), le traitement devrait commencer par l'administration de doses plus espacées (1,5 mg/j), suivie d'une augmentation moins rapide de la posologie que chez les autres adultes.
- L'administration de ce médicament, comme de tout autre agent d'ailleurs, peut nécessiter une certaine surveillance chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées.
- Certains effets indésirables (p. ex., une hypertension et des hallucinations chez des patients souffrant de démence de type Alzheimer ainsi qu'une aggravation des symptômes extrapyramidaux — des tremblements en particulier — chez des patients souffrant de démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés peu après l'augmentation de la dose de rivastigmine. De tels effets peuvent céder à une réduction de la posologie, mais dans certains cas, les patients ont dû abandonner le traitement.

Dose recommandée et ajustement posologique

Les capsules NOVO-RIVASTIGMINE (tartrate hydrogéné de rivastigmine) ne doivent être prescrites que par un clinicien qui connaît bien le diagnostic et le traitement de la démence, ou après consultation d'un tel médecin.

Adultes

La dose d'entretien habituelle de Novo-Rivastigmine est de 6 à 12 mg/j. Les recommandations suivantes sur l'augmentation posologique sont fondées sur les données d'essais cliniques et ne sont fournies qu'à titre indicatif, car la tolérance à l'augmentation de la dose varie d'un patient à l'autre. L'augmentation de la dose de tartrate hydrogéné de rivastigmine entraîne une hausse de la fréquence des effets indésirables cholinergiques, lesquels sont plus courants chez les femmes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Démence de type Alzheimer

La dose de départ de Novo-Rivastigmine est de 1,5 mg *bid* (3 mg/j). Si cette dose initiale est bien tolérée, elle peut alors être portée à 3 mg *bid* (6 mg/j) après un délai d'au moins deux semaines. Toute augmentation à plus de 6 mg/j doit être effectuée avec prudence. Avant de porter la dose à 4,5 mg *bid* (9 mg/j), puis à 6 mg *bid* (12 mg/j), on doit s'assurer que le patient tolère bien sa dose actuelle depuis au moins deux semaines. La dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg *bid* (12 mg/j).

Démence associée à la maladie de Parkinson

La dose de départ dans la démence associée à la maladie de Parkinson est de 1,5 mg de tartrate hydrogéné de rivastigmine deux fois par jour. Si cette dose initiale est bien tolérée, elle peut alors être portée à 3 mg *bid*, puis à 4,5 *bid* et enfin à 6 mg *bid* après un minimum de 4 semaines de traitement à chacune des doses.

Interruption du traitement

Une fois le traitement amorcé comme après toute augmentation de la posologie, l'apparition possible d'effets indésirables doit être surveillée de près. Si l'on observe des effets indésirables durant le traitement (nausées, vomissements, douleurs abdominales ou perte d'appétit par exemple), on doit indiquer au patient d'interrompre la prise du médicament pendant plusieurs jours, puis de reprendre le traitement à la même dose ou, si l'état clinique le justifie, à une dose inférieure. Après une interruption de plusieurs jours, le traitement doit toujours être repris à la plus faible dose quotidienne possible (c.-à-d. 1,5 mg *bid* ou 1,5 mg *od*, selon l'état clinique du patient). La posologie doit ensuite être augmentée jusqu'à obtention de la dose d'entretien, tel que décrit ci-dessus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Si les effets indésirables persistent, cesser définitivement l'administration du médicament.

Novo-Rivastigmine doit être pris avec de la nourriture, en deux doses, soit une le matin et une le soir.

SURDOSAGE

Symptômes : Administrés en quantité excessive, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent causer une crise cholinergique caractérisée par de fortes nausées, des vomissements intenses, de la diarrhée, une hypertension, des hallucinations, une hypersalivation, de la transpiration, une hypotension, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire peut également survenir et entraîner le décès si les muscles respiratoires sont touchés. De plus, en raison de leurs effets vagotoniques connus sur le rythme cardiaque, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent aussi produire une bradycardie et(ou) une syncope.

Traitement : Étant donné que le tartrate hydrogéné de rivastigmine possède une courte demi-vie plasmatique (d'environ 1 à 2 heures) et que sa durée d'action est modérée (inhibition de l'acétylcholinestérase de 8 à 12 heures), on recommande de suspendre l'administration pendant 24 heures en cas de surdosage asymptomatique, puis de surveiller l'état du patient.

Comme dans tout cas de surdosage, des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales doivent être mises en place. Un anticholinergique tertiaire, comme l'atropine, peut être utilisé comme antidote au tartrate hydrogéné de rivastigmine. On recommande d'administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse, en doses croissantes jusqu'à obtention de l'effet recherché, c.-à-d. en commençant par une dose de 1,0 à 2,0 mg, puis en augmentant celle-ci selon la réponse clinique du patient. L'administration concomitante d'autres cholinomimétiques et d'un anticholinergique quaternaire, comme le glycopyrrolate, a donné lieu, a-t-on signalé, à une réponse atypique de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Compte tenu de la courte demi-vie du tartrate hydrogéné de rivastigmine, la dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) n'est probablement pas indiquée en cas de surdosage.

L'utilisation d'un antiémétique doit être envisagée si le surdosage provoque des nausées et des vomissements intenses. Un cas de surdosage documenté fait état d'une femme de 69 ans qui, après avoir pris 46 mg de tartrate hydrogéné de rivastigmine, a présenté les symptômes suivants : vomissements, incontinence, hypertension, ralentissement psychomoteur et perte de connaissance. Traitée à l'aide des seules mesures de soutien habituelles, la patiente s'est complètement rétablie en moins de 24 heures.

Chez l'animal, les signes d'intoxication liés à la dose comprennent le larmolement, la salivation excessive, les vomissements, une diminution de l'activité locomotrice, l'ataxie, des contractions musculaires, des tremblements et des convulsions cloniques.

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le Centre antipoison local pour connaître les mesures à prendre.

MODE D'ACTION ET PHARMCOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les modifications pathologiques qui surviennent dans la démence de type Alzheimer touchent les voies cholinergiques neuronales qui partent de la base du prosencéphale et se projettent dans le cortex cérébral et l'hippocampe. On croit que certaines manifestations cliniques de la démence sont dues à une diminution du fonctionnement de ces voies cholinergiques. On suppose qu'en inhibant l'acétylcholinestérase, la rivastigmine (un inhibiteur réversible de la cholinestérase de type carbamate) ralentit la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques, ce qui faciliterait la neurotransmission cholinergique. Si ce mécanisme d'action s'avère exact, l'effet de la rivastigmine pourrait s'atténuer au fur et à mesure que la maladie progresse et que le nombre de neurones cholinergiques fonctionnels diminue.

Il n'existe aucune donnée indiquant que la rivastigmine modifie l'évolution du processus sous-jacent de la démence.

Pharmacocinétique

Absorption : La rivastigmine est bien absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) en une heure environ. Après augmentation par un facteur de deux, l'administration d'une dose dans l'éventail posologique recommandé entraîne une biodisponibilité trois fois plus élevée que prévu, indiquant ainsi que la pharmacocinétique de la rivastigmine n'est pas linéaire. La biodisponibilité absolue estimée d'une dose de 3 mg chez le jeune sujet en bonne santé est faible (< 35 %). La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la rivastigmine est d'environ 1 à 2 heures chez le sujet jeune comme chez le sujet âgé. Dépendante de la dose, la clairance plasmatique d'une dose de 3 mg est d'environ 1 l/h•kg chez le sujet jeune en bonne santé. Chez les sujets âgés mais sains, les taux plasmatiques de rivastigmine sont environ 30 % supérieurs aux taux observés chez les sujets plus jeunes (voir **Pharmacocinétique, Populations et affections particulières : Âge**). Chez les sujets jeunes, l'administration avec des aliments a abaissé la C_{max} et retardé l'absorption (t_{max}) de 90 minutes, mais elle a augmenté l' $ASC_{0-\infty}$ d'environ 25 %.

Distribution : Lorsque la concentration se situe entre 1 et 400 ng/ml, environ 40 % de la rivastigmine est liée aux protéines plasmatiques. La rivastigmine se répartit de manière égale entre le sang et le plasma, le ratio sang:plasma étant de 0,9 aux concentrations thérapeutiques (1 à 400 ng/ml). Le volume apparent de distribution de la rivastigmine est de 5 ± 3 l/kg. La rivastigmine se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien, où elle atteint sa concentration maximale en 1 à 4 heures. Le rapport moyen $ACS_{0-12}(\text{plasma}):ACS_{0-12}(\text{LCR})$ observé après l'administration d'une dose de 1 à 6 mg *bid* est de $40 \pm 0,5$ %.

Métabolisme : La rivastigmine subit un effet de premier passage et, sous l'effet des estérases — dont l'acétylcholinestérase —, est métabolisée rapidement et abondamment en un métabolite phénolique décarbamylé. D'après les études précliniques menées *in vitro*, l'activité de ce métabolite équivaldrait à environ 10 % de celle du composé parent. La demi-vie du métabolite phénolique décarbamylé va de 2,5 à 4 heures. Les autres métabolites comprennent un conjugué sulfate, un sulfoconjugué déméthylé et plusieurs métabolites mineurs non identifiés.

Les résultats d'études menées *in vitro* indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ n'interviennent à peu près pas dans le métabolisme de la rivastigmine (voir

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

La rivastigmine inhibe l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une importante inhibition dose-dépendante des deux enzymes a été notée dans le liquide céphalo-rachidien, inhibition qui, dans les deux cas, atteint en moyenne 62 % au maximum. Dans le plasma, on observe en général une inhibition importante de l'activité de la BuChE 1,5 heures après l'administration du produit, inhibition qui se maintient jusqu'à 8 heures durant et qui atteint un maximum de 51 % à la dose de 5 mg *bid*. Par conséquent, il est possible que la rivastigmine inhibe le métabolisme d'autres médicaments catabolisés par la butyrylcholinestérase (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**).

Excrétion : La rivastigmine ne se retrouve pas sous forme intacte dans l'urine ; le rein constitue la principale voie d'élimination des métabolites. Après administration d'une dose unique de ¹⁴C-rivastigmine de 1 ou 2,5 mg, plus de 90 % de la substance radioactive est excrétée dans l'urine en l'espace de 24 heures. S'y retrouve environ 7 % du métabolite phénolique décarbamylé. Les sulfoconjugués représentent environ 40 % de la dose. Moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces. Bien que le potentiel d'accumulation de la rivastigmine et de son métabolite phénolique décarbamylé chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer n'ait pas fait l'objet d'études systématiques, des analyses pharmacocinétiques de population ne laissent pas entrevoir pareille possibilité.

Populations et affections particulières

Âge : Lors d'un essai visant à évaluer l'effet du vieillissement sur la pharmacocinétique de la rivastigmine, 24 hommes en bonne santé âgés de 61 à 71 ans et 24 jeunes sujets également en bonne santé (âgés de 19 à 40 ans) ont reçu une dose orale unique de 1,0 ou 2,5 mg de rivastigmine alors qu'ils étaient à jeun. Chez les patients ayant reçu la dose de 1 mg, l'éventail des concentrations plasmatiques de rivastigmine était plus étendu chez les sujets âgés, et les taux étaient généralement plus élevés. Cette différence était encore plus prononcée chez les sujets ayant reçu la dose élevée (2,5 mg), la concentration plasmatique étant dans ce cas plus élevée de 30 % chez les sujets âgés. Les taux plasmatiques du métabolite phénolique décarbamylé ne sont pas substantiellement modifiés par le vieillissement.

Sexe et race : Aucune étude pharmacocinétique particulière n'a été entreprise pour étudier l'effet du sexe ou de la race sur le devenir de la rivastigmine. Toutefois, des analyses pharmacocinétiques rétrospectives (Noirs, Asiatiques et Blancs) donnent à penser que ni le sexe, ni la race n'ont d'influence sur la clairance de la rivastigmine.

Insuffisance hépatique : Au cours d'un essai comprenant l'administration d'une dose unique de rivastigmine à 10 sujets souffrant d'insuffisance hépatique confirmée par biopsie (score de Child-Pugh de 5 à 12), on a observé que les concentrations plasmatiques de rivastigmine étaient plus élevées chez ces patients que chez des témoins d'âge, de poids et de sexe apparentés, tandis que celles du métabolite phénolique décarbamylé étaient inférieures d'environ 60 %. L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale : Au cours d'un essai comprenant l'administration d'une dose unique de rivastigmine à 8 sujets souffrant d'insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire de 10 à 50 ml/min), on a observé que les concentrations plasmatiques de rivastigmine étaient environ 2,5 fois plus élevées chez ces sujets que chez des témoins d'âge, de poids et de sexe apparentés, tandis que le taux plasmatique global (ASC) du métabolite phénolique décarbamylé était pour sa part plus élevé d'environ 50 %. Dans le cas des patients souffrant d'insuffisance rénale grave toutefois (filtration glomérulaire < 10 ml/min ; n = 8), les concentrations plasmatiques de rivastigmine ne présentaient aucune différence par rapport à celles observés chez les témoins. On ignore la raison de cette divergence. L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer n'ont pas été étudiées chez les insuffisants rénaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Polymorphisme génétique : La pharmacocinétique de la rivastigmine chez les patients présentant une carence en butyrylcholinestérase n'est pas connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polymorphisme génétique**).

Usage de la nicotine : Une analyse de pharmacocinétique de population indique que l'emploi de la nicotine augmente de 23 % la clairance de la rivastigmine administrée par voie orale (fumeurs : n = 75 ; non fumeurs : n = 549).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Capsules : Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NOVO-RIVASTIGMINE (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est offert sous forme de capsules de gélatine dure contenant l'équivalent de 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg de rivastigmine libre.

Capsules jaunes de 1,5 mg portant les mentions « N » et « 1.5 » imprimées en rouge de part et d'autre de la capsule. Offert en flacons de 60 et 100 capsules ainsi qu'en boîtes de 30 doses unitaires.

Capsules orange de 3,0 mg portant les mentions « N » et « 3 » imprimées en rouge de part et d'autre de la capsule. Offert en flacons de 60 et 100 capsules ainsi qu'en boîtes de 30 doses unitaires.

Capsules rouges de 4,5 mg portant les mentions « N » et « 4.5 » imprimées en blanc de part et d'autre de la capsule. Offert en flacons de 60 et 100 capsules ainsi qu'en boîtes de 30 doses unitaires.

Capsules orange et rouge de 6,0 mg portant les mentions « N » et « 6 » imprimées en blanc de part et d'autre de la capsule. Offert en flacons de 60 et 100 capsules ainsi qu'en boîtes de 30 doses unitaires.

Composition de NOVO-RIVASTIGMINE

Chaque capsule de gélatine dure contient l'équivalent de 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg de rivastigmine libre. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, hydroxypropyl-méthylcellulose, silice colloïdale, stéarate de magnésium ; capsules de gélatine dure : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et(ou) oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

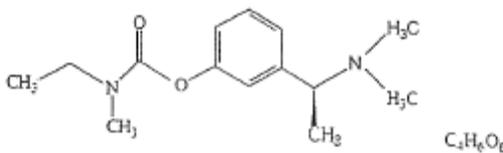
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Tartrate hydrogéné de rivastigmine

Dénomination systématique : Tartrate hydrogéné de (+)(S)-N-Éthyl-N-3-[1-(diméthylamino)éthyl]-N-méthylphénylcarbamate

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_6$; 400,42

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Description : Fine poudre cristalline blanche à blanc cassé, très hygroscopique et déliquescente.

Point de fusion : 124,0 – 128,0 °C

Solubilité : Soluble dans l'éthanol

pKa (tampon n-octanol/phosphate de pH = 7) : 8,85

ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'une capsule test de tartrate hydrogéné de rivastigmine à 6 mg et d'une capsule de référence commerciale contenant une quantité équivalente de principe actif (^{Pr}Exelon*, Novartis Pharmaceutical Canada Inc.), évalués dans le cadre d'une étude bilatérale croisée, menée à l'insu chez 26 hommes d'âge adulte en bonne santé, répartis aléatoirement en deux groupes devant recevoir à jeun une dose unique de l'une et l'autre préparations.

Rivastigmine (1 capsule de 6 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T [‡] (ng•h/ml)	40,68 47,77 (58,96)	38,27 43,82 (53,76)	106,32	98,83 – 114,36
ASC _I (ng•h/ml)	41,59 48,61 (58,15)	39,08 44,59 (53,32)	106,44	99,10 – 114,33
C _{max} (ng/ml)	17,46 19,38 (47,63)	17,15 18,74 (43,20)	101,81	94,66 – 109,49
t _{max} [§] (h)	1,22 (36,02)	1,18 (34,26)		
t _{1/2} [§] (h)	1,26 (15,55)	1,28 (16,44)		

* Capsules Novo-Rivastigmine à 6 mg (Novopharm Limitée, Canada).

† Capsules Exelon[®] à 6 mg (Novartis Pharma Canada, Inc.) achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'une capsule test de tartrate hydrogéné de rivastigmine à 6 mg et d'une capsule de référence commerciale contenant une quantité équivalente de principe actif (^{Pr}Exelon[®], Novartis Pharmaceutical Canada Inc.), évalués dans le cadre d'une étude bilatérale croisée, menée à l'insu chez 26 hommes d'âge adulte en bonne santé non à jeun, répartis aléatoirement en deux groupes devant recevoir une dose unique de l'une et l'autre préparations.

Rivastigmine (1 capsule de 6 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T [‡] (ng•h/ml)	29,85 33,65 (46,08)	29,65 34,42 (54,13)	100,69	94,66 – 107,10
ASC _I (ng•h/ml)	30,82 34,57 (45,25)	30,61 35,25 (53,04)	100,69	94,87 – 106,85
C _{max} (ng/ml)	9,41 10,40 (41,49)	9,47 10,64 (47,77)	99,32	92,44 – 106,71
t _{max} [§] (h)	2,57 (27,95)	2,62 (32,63)		
t _{1/2} [§] (h)	1,36 (17,13)	1,33 (18,92)		

* Capsules Novo-Rivastigmine à 6 mg (Novopharm Limitée, Canada).

[†] Capsules Exelon[®] à 6 mg (Novartis Pharma Canada, Inc.) achetées au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Démence de type Alzheimer

Caractéristiques démographiques et méthodologie des essais

Les données sur l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement symptomatique des patients atteints de démence légère ou modérée de type Alzheimer (diagnostic établi d'après les critères du DSM-IV et du NINCDS, score ≥ 10 et ≤ 26 au mini-examen de l'état mental [MMSE]) proviennent de quatre essais cliniques menés à double insu avec répartition aléatoire des patients et témoins placebos. L'âge moyen des patients était de 73 ans (plage de 41 à 95 ans). Environ 59 % des sujets étaient de sexe féminin et 41 % de sexe masculin. La répartition raciale était la suivante : 87 % des patients étaient de race blanche, 4 % de race noire et 9 % d'une autre race. L'efficacité de la rivastigmine a été évaluée d'après les critères suivants : en ce qui a trait au critère d'efficacité primaire, deux mesures ont été utilisées : 1) l'échelle ADAS-Cog (composante cognitive de l'*Alzheimer Disease Assessment Scale* – Échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer), outil bien validé d'emploi courant qui comporte de multiples éléments et qui permet d'évaluer diverses fonctions cognitives touchées par la maladie ; 2) l'entrevue CIBIC-Plus (Clinical Interview Based Impression of Change, qui requiert l'obtention de renseignements de la part de la personne soignante). L'entrevue CIBIC-Plus porte sur quatre grandes sphères fonctionnelles : le fonctionnement général, les aptitudes cognitives, le comportement et les activités de la vie quotidienne. En ce qui a trait au critère d'efficacité secondaire, les chercheurs ont utilisé l'échelle PDS (*Progressive Deterioration Scale* – Échelle de détérioration progressive de la maladie). L'échelle PDS, qui permet d'obtenir un score composé dérivé d'une échelle analogue visuelle portant sur 29 éléments, est un outil qui sert à évaluer, avec l'aide de la personne soignante, la capacité qu'a le patient à participer aux activités de la vie quotidienne.

Résultats d'études

Les paragraphes ci-dessous font état des résultats de deux de ces études, dans lesquelles le schéma d'entretien posologique utilisé était de type souple. Les données ci-après ont été obtenues dans la population « en intention de traitement », c'est-à-dire tous les patients répartis aléatoirement dans les groupes de traitement, qu'ils aient ou non terminé l'étude. Dans le cas des patients qui l'ont abandonnée, on a reporté en aval les résultats de la dernière observation (RADO) effectuée alors qu'ils suivaient encore le traitement.

ÉTUDE I (B352, É.-U. Essai de 26 semaines)

Cet essai de 26 semaines réalisé aux États-Unis comportait deux phases, soit une phase d'ajustement posologique stricte d'une durée maximale de 12 semaines, et un traitement d'entretien de 14 semaines, pendant lesquelles la posologie était souple. Au total, 699 patients ont été répartis aléatoirement dans trois groupes, le premier devant recevoir une dose quotidienne de rivastigmine de 1 à 4 mg ($n = 233$), le deuxième, une dose quotidienne de rivastigmine de 6 à 12 mg ($n = 231$) et le troisième, un placebo ($n = 235$), chacun en deux doses fractionnées, administrées avec de la nourriture. Une fois parvenus à la 7^e semaine de la phase d'augmentation posologique, les patients sous rivastigmine devaient tolérer la dose minimale de leur groupe (c.-à-d. 0,5 mg *bid* ou 3 mg *bid*), sans quoi leur participation était interrompue. Dans le groupe recevant 1 à 4 mg par jour, l'augmentation posologique a été effectuée comme suit : dose de

départ de 0,5 mg *bid* avec augmentation de 0,5 mg *bid* toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la tolérance des patients. Dans le groupe recevant 6 à 12 mg par jour : dose de départ de 1 mg *bid*, portée à 1,5 mg *bid* après 3 jours. Les hausses subséquentes ont été de 0,5 mg *bid* ou de 0,75 mg *bid* toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la tolérance des patients. Au départ, le score MMSE moyen des patients était de 19,7 et le score moyen à l'échelle GDS (*Global Deterioration Scale* – Échelle de détérioration globale de la maladie) était de 4,0.

Effets du traitement d'après l'échelle ADAS-Cog : Au départ, les scores ADAS-Cog moyens (moyenne \pm ÉT) étaient les suivants : 20,88 \pm 0,72 unités pour le groupe recevant le placebo, 22,65 \pm 0,79 unités pour le groupe sous 1 à 4 mg/j de rivastigmine et 22,70 \pm 0,84 unités pour le groupe sous 6 à 12 mg/j de rivastigmine. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 12^e semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport aux valeurs obtenues dans le groupe sous placebo (moyenne \pm ÉT) s'établissait comme suit : 0,82 \pm 0,52 unité pour le groupe sous 1 à 4 mg/j de rivastigmine et 3,24 \pm 0,54 unités pour le groupe sous 6 à 12 mg/j de rivastigmine. À ce stade, la différence par rapport au placebo n'était statistiquement significative que dans le groupe recevant 6 à 12 mg/j. Toutefois, à la 18^e semaine, la variation moyenne par rapport au placebo était significative dans les deux groupes de traitement (1 à 4 mg/j : 1,67 \pm 0,54 unité ; 6 à 12 mg/j : 3,83 \pm 0,57 unités). Les deux groupes sous rivastigmine présentaient également des différences significatives par rapport au groupe sous placebo eu égard à la variation moyenne du score ADAS-Cog à la 26^e semaine : (1 à 4 mg/j : 1,66 \pm 0,57 unité ; 6 à 12 mg/j : 4,32 \pm 0,60 unités). L'effet net du traitement était plus marqué chez les sujets ayant reçu 6 à 12 mg/j. À la fin de la 26^e semaine de traitement, la proportion de patients qui soit présentaient une amélioration, soit ne présentaient aucun signe de détérioration de leur état s'élevait à 27 % chez les sujets sous placebo, à 35 % chez les sujets ayant reçu de 1 à 4 mg/j de rivastigmine et à 51 % chez les sujets ayant reçu de 6 à 12 mg/j. La différence observée entre le groupe ayant reçu 6 à 12 mg/j de rivastigmine et le groupe sous placebo était statistiquement significative. À la fin de la 26^e semaine, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport aux valeurs initiales chez 6 % des sujets sous placebo, chez 12 % des patients ayant reçu 1 à 4 mg/j et chez 23 % des patients ayant reçu 6 à 12 mg/j de rivastigmine. Lors de cette évaluation, on a observé, pour cette mesure nominale, une différence statistiquement significative par rapport au placebo tant chez les patients sous 1 à 4 mg/j de rivastigmine que chez les patients ayant reçu 6 à 12 mg/j.

La figure 1 illustre l'évolution, par rapport aux valeurs initiales, des scores ADAS-Cog tout au long des 26 semaines de l'étude dans les trois groupes de traitement. Après 26 semaines, la différence moyenne de la variation du score ADAS-Cog, par rapport au placebo, était de 1,7 et de 4,3 unités chez les patients ayant reçu respectivement 1 à 4 mg et 6 à 12 mg de rivastigmine. Dans les deux cas, ce traitement s'est avéré statistiquement supérieur au placebo, le deuxième intervalle posologique étant lui-même supérieur au premier.

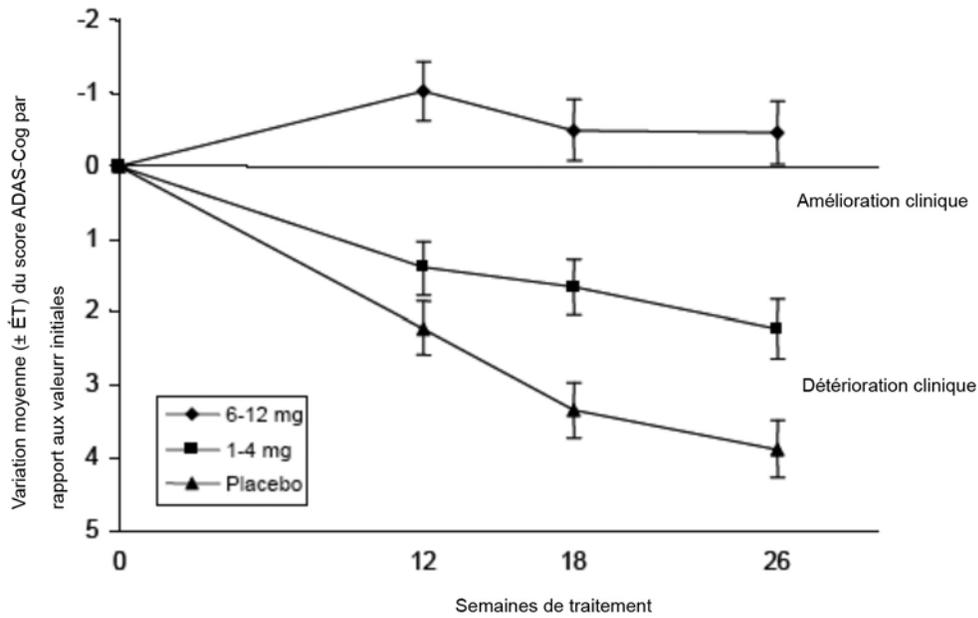


Figure 1. Évolution du score ADAS-Cog par rapport aux valeurs initiales (IDT-RADO).

Effets d'après l'entrevue CIBIC-Plus

À la 26^e semaine, l'écart moyen entre les groupes sous rivastigmine et le groupe sous placebo s'établissait à $0,22 \pm 11$ unité et à $0,36 \pm 0,12$ unité pour les groupes ayant reçu respectivement 1 à 4 mg/j et 6 à 12 mg/j de rivastigmine. Si la différence était statistiquement significative par rapport au placebo, elle ne l'était cependant pas entre les deux groupes de traitement actif. L'histogramme de la figure 2 illustre la distribution des fréquences des scores CIBIC-Plus observées à la 26^e semaine dans les trois groupes de patients.

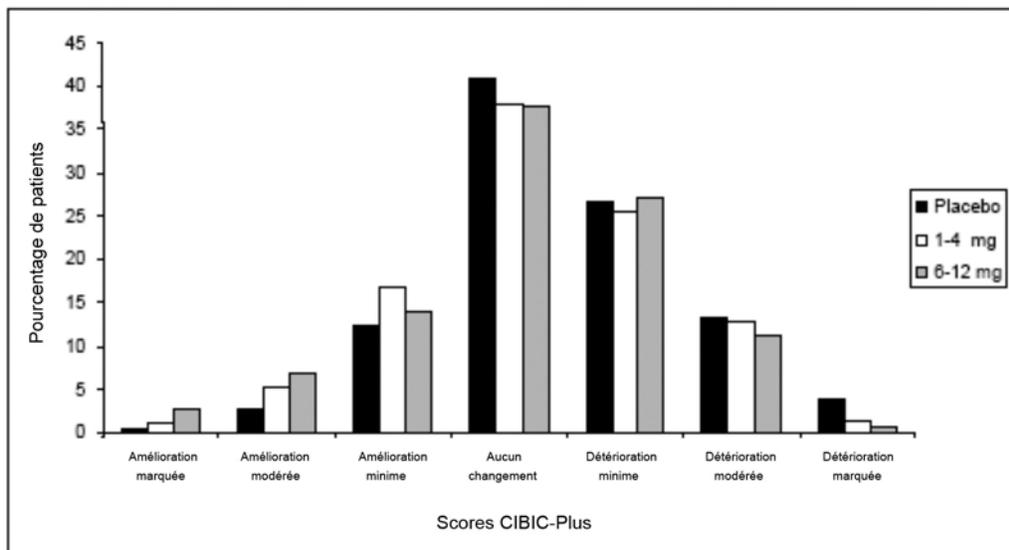


Figure 2. Distribution des fréquences des scores CIBIC-Plus à la 26^e semaine (IDT-RADO).

Effets d'après l'échelle PDS : L'échelle de la détérioration progressive de la maladie a été utilisée comme critère d'efficacité secondaire. Les scores PDS moyens initiaux (moyenne \pm ÉT) étaient les suivants : $53,7 \pm 1,2$ unités pour le groupe placebo ; $54,7 \pm 1,2$ unités pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/j de rivastigmine ; $52,0 \pm 1,2$ unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/j. À la 26^e semaine, le groupe placebo a présenté en moyenne une détérioration de $5,2 \pm 0,7$ unités, le groupe recevant de 1 à 4 mg/j, une détérioration de $5,3 \pm 0,7$ unités, alors que dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/j, seule une détérioration minimale de $1,0 \pm 0,8$ unité a été observée. La différence entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/j et le groupe placebo était statistiquement significative.

ESSAI II (B303, multinational, 26 semaines)

Cet essai de 26 semaines a été réalisé dans de nombreux pays (Autriche, Canada, France, Allemagne, Suisse et États-Unis). Les 725 sujets ont été repartis de manière aléatoire dans trois groupes : placebo : $n = 239$; rivastigmine : de 1 à 4 mg/j, $n = 243$; rivastigmine : de 6 à 12 mg/j, $n = 243$. Tout comme dans l'essai I, celui-ci comportait deux phases, soit une phase d'ajustement posologique stricte d'une durée maximale de 12 semaines et un traitement d'entretien au cours duquel une posologie souple a été utilisée. Une fois parvenus à la 7^e semaine de la phase d'ajustement posologique, les patients sous rivastigmine devaient tolérer la posologie minimale de leur groupe (à savoir 0,5 mg *bid* ou 3 mg *bid*), sans quoi leur participation prenait fin. Initialement, le score MMSE moyen des patients était de 20, et le score moyen à l'échelle GDS s'établissait à 4,0.

Effets d'après l'échelle ADAS-Cog : Au départ, les scores ADAS-Cog moyens (moyenne \pm ÉT) étaient les suivants : $23,22 \pm 0,75$ unités pour le groupe placebo ; $24,05 \pm 0,77$ unités pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/j de rivastigmine et $23,73 \pm 0,84$ unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/j de rivastigmine. Au cours de la première évaluation de l'efficacité, à la 12^e semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog chez les sujets traités par la rivastigmine par rapport aux témoins du groupe placebo (moyenne \pm ÉT) était la suivante dans la population en intention de traitement (IDT) avec report en aval de la dernière observation (RADO) : $0,19 \pm 0,55$ unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/j de rivastigmine et $1,71 \pm 0,57$ unité pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/j. À ce moment, la différence par rapport au placebo n'était significative que dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/j. À la 18^e et à la 26^e semaines, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo était de $0,57 \pm 0,59$ unité (18^e semaine) et $0,22 \pm 0,67$ unité (26^e semaine) pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/j de rivastigmine, et de $1,77 \pm 0,60$ unité (18^e semaine) et $2,29 \pm 0,69$ unités (26^e semaine) pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/j de rivastigmine. Comme à la 12^e semaine, seule la différence entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/j et le groupe placebo était statistiquement significative. À la fin du traitement de 26 semaines, soit aucun signe de détérioration, soit une amélioration ont été observés chez 40 % des sujets du groupe placebo, 45 % des sujets du groupe recevant de 1 à 4 mg/j de rivastigmine et 52 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/j de rivastigmine. À la 26^e semaine, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport à la valeur initiale chez 18 % des sujets du groupe placebo, chez 16 % des sujets du groupe recevant de 1 à 4 mg/j de rivastigmine et chez 27 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/j. Au cours de cette évaluation, une différence significative a été observée entre le groupe recevant 6 à 12 mg/j et le groupe sous placebo eu égard à ces deux mesures.

La figure 3 illustre l'évolution, par rapport aux valeurs initiales, des scores ADAS-Cog tout au long des 26 semaines de l'étude dans les trois groupes de traitement. Après 26 semaines, la différence moyenne de la variation du score ADAS-Cog, par rapport au placebo, était de 0,2 et 2,3 unités pour les patients ayant reçu respectivement 1 à 4 mg/j et 6 à 12 mg/j de rivastigmine. L'administration de 6 à 12 mg/j de rivastigmine a produit des résultats significativement supérieurs, sur le plan statistique, à l'administration du placebo ou de 1 à 4 mg/j de rivastigmine. La différence n'était cependant pas significative entre le groupe sous placebo et le groupe sous rivastigmine à 1 – 4 mg/j.

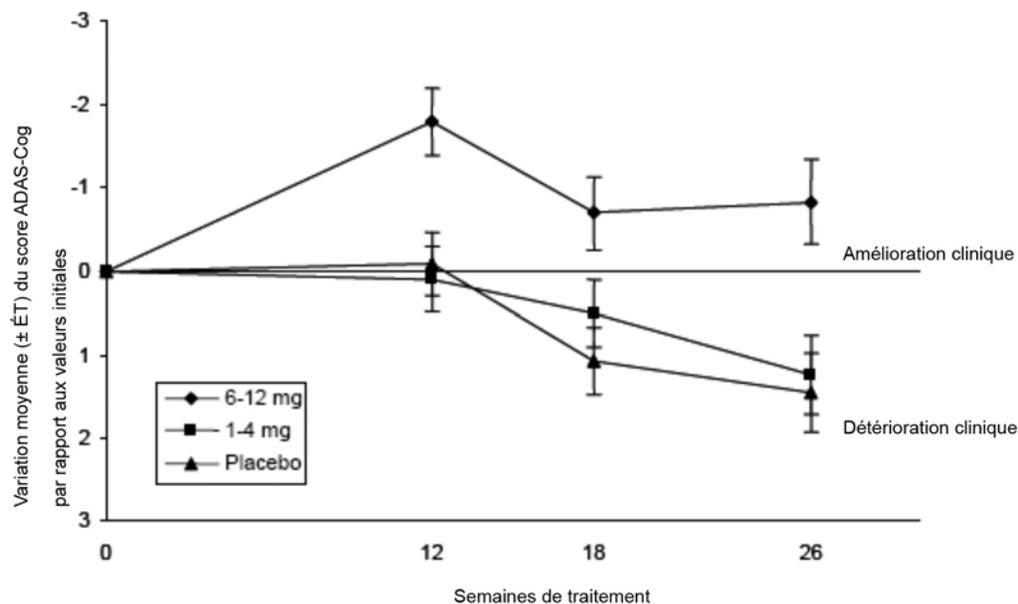


Figure 3. Évolution du score ADAS-Cog par rapport aux valeurs initiales (IDT-RADO).

Effets d'après l'entrevue CIBIC-Plus

À la 26^e semaine, l'écart moyen entre les groupes traités et le groupe sous placebo s'établissait à $0,15 \pm 0,14$ unité et $0,44 \pm 0,15$ unité pour les groupes ayant reçu respectivement 1 à 4 mg/j et 6 à 12 mg/j de rivastigmine. Seul le groupe ayant reçu 6 à 12 mg/j de rivastigmine présentait une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo. L'histogramme de la figure 4 illustre la distribution des fréquences des scores CIBIC-Plus observées à la 26^e semaine dans les trois groupes de patients.

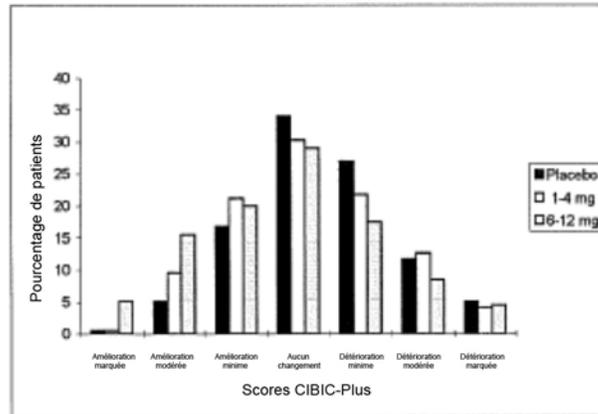


Figure 4. Distribution de fréquences des scores CIBIC-Plus à la 26^e semaine (IDT-RADO).

Effets d'après l'échelle PDS : L'échelle de la détérioration progressive de la maladie a été utilisée comme critère d'efficacité secondaire. Initialement, les scores PDS moyens (moyenne \pm ÉT) étaient les suivants : $54,8 \pm 1,3$ unités pour le groupe placebo ; $53,8 \pm 1,3$ unités pour le groupe ayant reçu de 1 à 4 mg/j de rivastigmine ; $55,2 \pm 1,2$ unités pour le groupe ayant reçu de 6 à 12 mg/j de rivastigmine. À la 26^e semaine, alors que le groupe placebo présentait en moyenne une détérioration de $2,2 \pm 0,9$ unités et le groupe ayant reçu de 1 à 4 mg/j, une détérioration de $3,3 \pm 0,9$ unités, le groupe recevant de 6 à 12 mg/j de rivastigmine connaissait une amélioration de $0,5 \pm 1,0$ unité, ce qui représente une différence statistiquement significative. Les résultats obtenus dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/j étaient significativement supérieurs, du point de vue statistique, à ceux du groupe placebo et du groupe recevant les doses les plus faibles.

Selon les résultats de ces essais cliniques contrôlés, il y a plus de chances que la rivastigmine agisse favorablement sur les symptômes si les doses se situent entre 6 et 12 mg/j.

Démence associée à la maladie de Parkinson

La démence qui frappe les patients chez qui ont un diagnostic avéré de maladie de Parkinson idiopathique se caractérise soi-disant par un déficit de la remémoration et de l'attention, ainsi que par une altération des fonctions d'exécution. Cela dit, selon des données cliniques faisant état de 110 cas de démence associée à la maladie de Parkinson extraites de 3 études bien structurées, il est admis à l'échelle internationale que le diagnostic différentiel de ce type de démence peut être établi de façon fiable sans qu'il soit nécessaire de documenter les déficits spécifiques susmentionnés. Le diagnostic repose sur l'installation d'un syndrome de démence évolutif au moins 2 ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson sans qu'il soit possible de l'expliquer par d'autres causes (voir INDICATIONS).

Caractéristiques démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité de la rivastigmine dans le traitement symptomatique de la démence légère ou modérée apparue au moins deux ans après un diagnostic initial de maladie de Parkinson

idiopathique a été démontrée dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo de 24 semaines mené en double insu après répartition aléatoire (dans une proportion de 2 pour 1) de 541 patients dans deux groupes, l'un devant recevoir de la rivastigmine, l'autre, un placebo.

Le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique reposait sur les critères cliniques de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*, alors que celui de la démence était fondé sur les critères énoncés sous la rubrique *Démence dues à d'autres affections médicales générales* (code 294.1) du DSM-IV. Comme on l'a déjà mentionné, il fallait de plus que la démence se fût installée au moins deux ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson et que les antécédents cliniques, les examens physique et neurologique, l'imagerie cérébrale et les analyses sanguines pertinentes eussent écarté toute autre cause possible de démence. Par conséquent, il n'était pas nécessaire que les patients présentent un profil distinctif de déficits cognitifs. Initialement, les patients admis à l'étude présentaient un score MMSE ≥ 10 et ≤ 24 ; 70 % d'entre eux souffraient de démence légère (MMSE de 17 à 24) et la maladie de Parkinson avait atteint une intensité modérée (stade 2,5 à 4 selon Hoehn et Yahr) chez 71 % des patients. Les participants à l'étude avaient en moyenne 72,7 ans (intervalle de 50 à 91 ans). Environ 65 % d'entre eux étaient de sexe masculin, et 99,6 %, de race blanche.

Un schéma d'entretien souple prévoyait l'administration de rivastigmine à raison de 3 à 12 mg/j en doses fractionnées. L'étude, d'une durée de 24 semaines, comportait une phase d'ajustement posologique de 16 semaines, au cours de laquelle la dose a été augmentée toutes les 4 semaines jusqu'à atteinte de la dose maximale tolérée par le patient, après quoi une phase d'entretien de 8 semaines faisait suite. Chez les patients du groupe de traitement actif, on a continué d'administrer la plus forte dose tolérée à l'intérieur de l'intervalle posologique défini.

Mesures d'efficacité

Comme dans le cas des études sur la démence de type Alzheimer, les données ont été recueillies auprès de la population « en intention de traitement » (IDT), c'est-à-dire auprès de tous les patients repartis de façon aléatoire dans un groupe de traitement et qui ont reçu au moins une dose de médicament, qu'ils aient ou non terminé l'étude. Dans le cas des patients qui n'ont pas complété l'étude, la dernière observation effectuée en cours de traitement a été reportée en aval (RADO) aux fins d'évaluation.

Dans le cadre de cette étude, l'efficacité de la rivastigmine a été évaluée en fonction de deux paramètres :

1. la capacité de la rivastigmine à améliorer la fonction cognitive, d'après le score ADAS-Cog, instrument qui sert à mesurer les domaines cognitifs touchés par la démence de type Alzheimer ;
2. l'effet clinique global de la rivastigmine selon l'échelle ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*), une version plus normalisée de l'échelle CIBIC-Plus qui rend compte des impressions du clinicien quant à l'évolution de la fonction cognitive, du fonctionnement et du comportement du patient.

Les paramètres d'efficacité secondaires, centrés sur les déficits cognitifs habituellement observés chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson, comprenaient le *Cognitive Drug Research (CDR) Computerized Assessment System* pour l'évaluation du déficit d'attention, et le *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)* pour l'évaluation de l'altération des fonctions d'exécution.

Résultats d'étude

Effets d'après l'échelle ADAS-Cog : Les scores ADAS-Cog moyens de départ (\pm ÉT) étaient les suivants : $24,5 \pm 10,6$ points pour le groupe placebo et $24,0 \pm 10,3$ points pour le groupe sous rivastigmine. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 16^e semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog des patients sous rivastigmine, par rapport à ceux sous placebo, était de 2,74 (IC₉₅ % 1,42 ; 4,06 ; $p < 0,001$). Après 24 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog était de 3,54 (IC₉₅ % 2,05 ; 5,04 ; $p < 0,001$) chez les patients traités par la rivastigmine. En faveur de la rivastigmine, cette différence par rapport au placebo était statistiquement significative. À la fin de la période de traitement de 24 semaines, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport aux valeurs initiales chez 29 % des témoins du groupe placebo, et chez 40 % des patients ayant reçu la rivastigmine. Une différence statistiquement significative par rapport au placebo a été observée pour cette mesure nominale.

La figure 5 illustre l'évolution, par rapport aux valeurs initiales, des scores ADAS-Cog tout au long des 24 semaines de l'étude dans les deux groupes de traitement. Après 24 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo, pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog, était de 3,6 points chez les patients sous traitement actif. Cette différence, en faveur de la rivastigmine, était statistiquement significative.

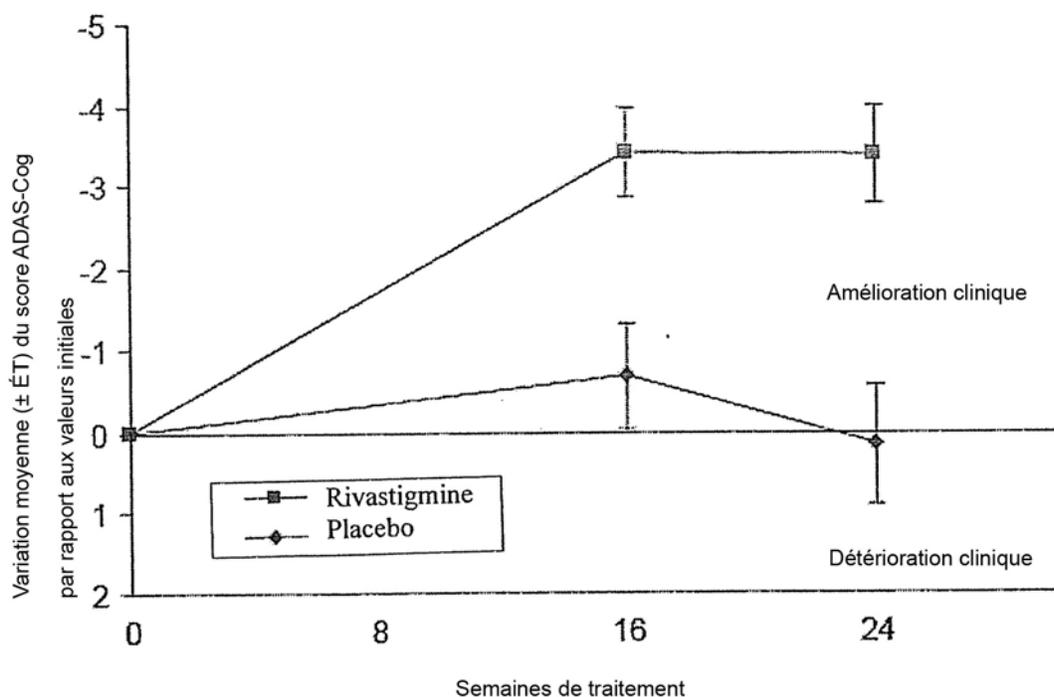


Figure 5. Évolution du score ADAS-Cog par rapport aux valeurs initiales (IDT-RADO).

Effets d'après l'échelle ADCS-CGIC : Après 24 semaines, la différence moyenne des scores par rapport aux valeurs initiales était de 0,6 point entre les sujets traités par la rivastigmine et les témoins du groupe placebo.

Selon l'analyse catégorique, les patients traités par la rivastigmine ont été significativement plus nombreux, sur le plan statistique, à présenter une amélioration de leur état, et moins nombreux à connaître une aggravation que les témoins du groupe placebo ($p < 0,001$). L'histogramme de la figure 6 montre la distribution de fréquences des scores à l'échelle ADCS-CGIC au bout de la 24^e semaine.

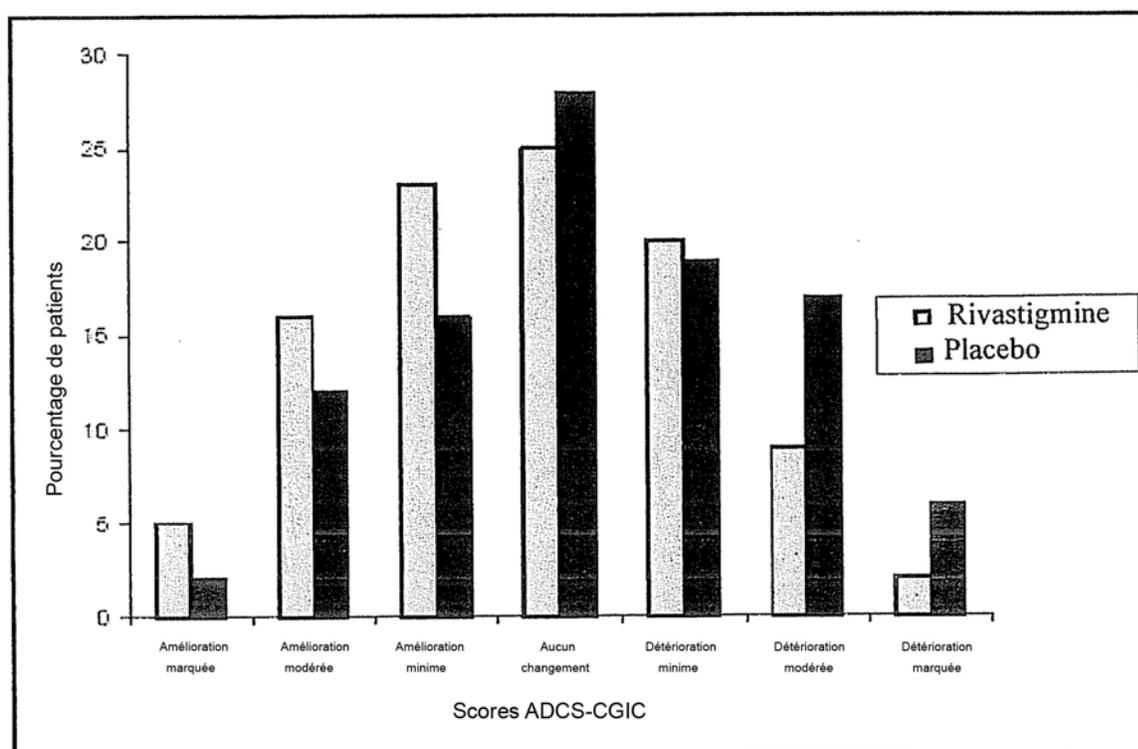


Figure 6. Distribution de fréquences des scores ADCS-CGIC à la 24^e semaine (IDT-RADO).

Paramètres d'efficacité secondaires : Les résultats de l'analyse des paramètres d'efficacité secondaires (variation par rapport aux valeurs initiales à la 24^e semaine) concernant le score de l'attention d'après le CDR et le test de fluidité verbale du D-KEFS étaient les résultats relatifs aux deux paramètres d'efficacité principaux.

Études de biodisponibilité comparative

Selon une étude comparative des paramètres pharmacocinétiques menée chez 53 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, les concentrations sériques de rivastigmine à l'état

d'équilibre observées après administration de capsules de tartrate hydrogéné de rivastigmine étaient comparables à celles produite par l'administration de la solution orale (tableau VII). Des analyses statistiques ont également permis de montrer que les paramètres pharmacocinétiques de ces deux formes posologiques étaient comparables.

Tableau VII — Paramètres pharmacocinétiques moyens de la rivastigmine après administration du produit sous forme de capsules (n = 53).

Paramètre	Capsules de rivastigmine	
	Moyenne	
	3 mg	6 mg
C _{max} (µg/ml)	8,0	22,7
t _{max} (h)	1,0	1,0
ASC _t (µg•h/ml)	17,9	69,1
ASC _l (µg•h/ml)	18,8	70,5
t _{1/2} (h)	1,4	1,7

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie chez l'animal

Les études pharmacologiques menées *in vitro* et *in vivo* portent essentiellement sur la principale activité de la rivastigmine, à savoir l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et l'accumulation de l'acétylcholine (ACh), ainsi que ses effets cholinergiques.

In vitro, l'inhibition de l'AChE (CI₅₀) produite par la rivastigmine dans diverses régions de l'encéphale du rat se détaille comme suit : cortex : $1,7 \times 10^{-5}$ M ; hippocampe : $1,5 \times 10^{-5}$ M ; corps strié : $2,0 \times 10^{-5}$ M ; protubérance annulaire/bulbe rachidien : $2,0 \times 10^{-5}$ M.

À la suite de l'administration de doses uniques de rivastigmine par voie orale à des rats, l'activité de l'AChE, mesurée *ex vivo*, a été inhibée dans plusieurs régions de l'encéphale. L'effet de ces doses uniques de rivastigmine sur l'activité enzymatique était plus prononcé dans l'hippocampe et le cortex que dans le corps strié, la protubérance annulaire et le bulbe rachidien des animaux (CI₅₀ : cortex : 0,5 mg/kg p.o. ; hippocampe : 1 mg/kg p.o. ; corps strié : 1,75 mg/kg p.o. et protubérance annulaire/bulbe rachidien : 2 mg/kg p.o.). Toujours chez le rat, l'administration de physostigmine par voie sous-cutanée a quant à elle inhibé l'AChE avec une égale intensité dans tous les régions de l'encéphale examinées (CI₅₀ : cortex : 0,22 mg/kg ; hippocampe : 0,27 mg/kg ; corps strié : 0,28 mg/kg et protubérance annulaire/bulbe rachidien : 0,27 mg/kg).

Enfin, l'administration de doses uniques de rivastigmine par voie orale à des rats a également donné lieu à une accumulation accrue d'ACh dans l'encéphale, accumulation par ailleurs plus marquée dans le cortex que dans l'hippocampe et le corps strié.

Administrée par voie sous-cutanée en dose unique de 0,75 mg/kg, la rivastigmine a produit une inhibition de l'activité de l'AChE périphérique (cœur : 55 % des valeurs témoins ; sang : 34 % des valeurs témoins) comparable à l'inhibition de l'AChE encéphalique (cortex : 37 % des valeurs témoins ; hippocampe : 45 % des valeurs témoins).

L'administration continue et prolongée de rivastigmine a entraîné une diminution de la sélectivité du médicament envers l'AChE encéphalique par rapport à l'AChE périphérique (cœur et sang). De même, l'administration ininterrompue et prolongée de rivastigmine (pendant 14 jours) s'est traduite par une réduction de la sélectivité apparente de cette substance envers l'AChE présente dans certaines régions de l'encéphale des rats.

Selon certains, l'induction d'une activité rythmique lente lors de l'ÉEG hippocampique (synchronisation des ondes thêta) témoignerait d'une intensification de l'activité muscarinique centrale. Chez le rat, la rivastigmine a synchronisé les ondes lentes rythmiques de l'ÉEG de l'hippocampe à une dose seuil de 75 µg/kg, tant par voie intrapéritonéale que par voie orale. De semblables effets ont été observés avec une dose de 75 µg/kg physostigmine administrée par voie intrapéritonéale.

L'administration de doses de rivastigmine de 0,01 à 1,5 mg/kg i.v. n'a eu que des effets minimes sur les paramètres circulatoires chez le chat anesthésié ; la physostigmine (0,01 à 1,71 mg/kg i.v.), par contre, a eu des effets plus marqués. À la dose de 0,75 mg/kg i.v., la rivastigmine a entraîné des effets centraux se manifestant par de forts tremblements ou de légères crampes. Des manifestations semblables ont été observées avec l'administration de dose de physostigmine de 0,14 mg/kg i.v.

Les effets cardiovasculaires de la rivastigmine ont été étudiés chez des rats mâles adultes normotendus à l'état d'éveil. Administrée par voie orale, la rivastigmine (1,88 mg/kg) a provoqué une légère bradycardie (14 %), qui s'est résorbée par suite de l'administration de méthylscopolamine. À dose plus élevée (5,6 mg/kg p.o.), la rivastigmine a augmenté la tension artérielle de façon significative (29 %). La scopolamine (1 µmol/rat) a permis de bloquer cet effet, mais l'antagoniste périphérique qu'est la *N*-méthylscopolamine (1 mg/kg i.v.) n'y est pas parvenu.

Les effets pulmonaires de la rivastigmine ont été évalués au moyen du modèle du cochon d'Inde ventilé. L'administration intraveineuse de doses de rivastigmine de 0,01 à 1 mg/kg n'a pas affecté la résistance des voies respiratoires, cependant, l'administration d'un traitement préalable de 0,1 mg/kg i.v. s'est soldée par une intensification du bronchospasme provoqué par l'ACh, quelle qu'ait été la dose d'ACh administrée (soit 3,2 µg/kg, 5,6 µg/kg et 10 µg/kg i.v.).

On en a conclu que la rivastigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase de type carbamate, dont les principales propriétés précliniques sont les suivantes :

- rapport de l'activité cholinergique centrale à l'activité cholinergique périphérique élevé après l'administration d'une dose unique par voie orale ;
- sélectivité envers les régions corticale et hippocampique du cerveau après l'administration d'une dose unique par voie orale ;
- durée d'action prolongée (plusieurs heures) ; et
- faible activité sur l'appareil cardiovasculaire aux doses actives dans le SNC.

Pharmacocinétique chez l'animal

Les études destinées à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine chez l'animal permettent de tirer les conclusions suivantes :

- obtention rapide de la concentration sanguine maximale après l'administration par voie orale ;
- bonne absorption orale chez toutes les espèces étudiées, y compris l'être humain ;
- augmentation non linéaire de la biodisponibilité en fonction de la dose, en raison d'un métabolisme de premier passage saturable ;
- distribution rapide et étendue de la radioactivité totale dans les tissus chez les rongeurs ;
- métabolisme important avant excrétion — principalement par voie rénale — chez toutes les espèces étudiées ;
- métabolisme similaire sur le plan qualitatif, chez toutes les espèces étudiées *in vivo* et *in vitro*, mais non sur le plan quantitatif – principales voies métaboliques : décarbamylation, conjugaison et *N*-désalkylation ;
- clairance métabolique linéaire, sauf chez le chien ;
- absence d'accumulation du médicament et absence d'induction des enzymes hépatiques après l'administration de doses multiples par voie orale ;
- bonne pénétration dans l'encéphale.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Chez la souris, la DL₅₀ orale a été estimée à 5,6 mg/kg chez les mâles et à 13,8 mg/kg chez les femelles. Chez le rat, elle est de 8,1 mg/kg chez les mâles et de 13,8 mg/kg chez les femelles. Ces doses dépassent plus de 20 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, soit 12 mg/j (chez un sujet de 50 kg). Les DL₅₀ calculées dans ces études sont présentées dans le tableau VIII.

Tableau VIII

Animaux	Souche	Sexe	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	CD-1	M	p.o.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	5,6
		F	p.o.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	13,8
	CD-1	M	i.v.	1,25 ; 3,13 ; 3,75	2,8
		F	i.v.	3,13 ; 3,75 ; 5,0	4,1
Rat	CD	M	p.o.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	8,1
		F	p.o.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	13,8
Souris	CD-1	M	i.p.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	1,9
		F	i.p.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	1,9
Rat	CD	M	i.p.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	4,4
		F	i.p.	0,63 ; 6,25 ; 31,25	1,9
Chien	Beagle	M	p.o.	0,31 ; 1,25 ; 5,0	> 1 et < 5

Les résultats de ces études montrent que la rivastigmine possède une toxicité modérée par suite de l'administration orale, intraveineuse ou intrapéritonéale chez la souris, le rat et le chien.

Toxicité à long terme

Le tableau IX présente les résultats des études menées chez le rat, la souris, le chien et le singe, relativement à la toxicité à long terme de la rivastigmine.

Tableau IX

Animaux	Durée de l'étude (semaines)	Voie d'administration	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/j)
Souris	8	orale (gavage)	5M, 5F	0 ; 0,38 ; 0,78 ; 1,56 ; 2,5 ; 3,13 ; 6,25
	13	orale (alim.)	10M, 10F	0 ; 0,13 ; 0,5-75,0 ; 1,5
	104	orale (gavage)	70M, 70F	0 ; 0,25 ; 0,63 ; 1,56
Rat	2	orale (gavage)	10M	0,03 ; 0,25 ; 2,50
	2	i.v.	15M, 15F	0 ; 0,5 ; 2,5
	4	orale (gavage)	10M, 10F	0 ; 0,38 ; 1,5 ; 3,75
	13	orale (gavage)	10M	0 ; 0,13 ; 0,5-6,0 ; 1,50
	26	orale (gavage)	15M, 15F	0 ; 0,11 ; 0,45 ; 1,50
	52+	orale (gavage)	25M, 25F	0 ; 0,13 ; 0,38 ; 1,13 ; 1,88
	104	orale (gavage)	75M, 75F	0 ; 0,13 ; 0,38 ; 1,13
Chien	2	orale (gavage)	1M, 1F	0,06 ; 0,63 ; 2,50-1,88
	2	i.v.	2M, 2F	0 ; 0,09 ; 0,47
	4	orale (gavage)	3M, 3F	0 ; 0,04 ; 0,38 ; 2,25-1,88
	4	orale (gavage)	3M, 3F	0 ; 0,11 ; 0,19 ; 0,26
	26	orale (gavage)	3M, 3F	0 ; 0,11 ; 0,45 ; 1,58
	52	orale (gavage)	4M, 4F	0 ; 0,19 ; 0,38 ; 1,56-1,31
Singe	2	orale (gavage)	1M, 1F	1,88 (jours 1-7)
				2,50 (jours 8-10)
				3,75 (jours 11-13)
				6,25 (jour 14)

Souris : La dose toxique observée lors d'études sur l'administration de doses multiples de rivastigmine par gavage chez la souris s'élève à 2,5 mg/kg/j. L'administration, dans la nourriture, de doses pouvant atteindre 75 mg/kg/j a causé le décès d'un animal pendant la 14^e semaine, animal chez lequel la posologie était de 75 mg/kg/j.

Les signes cliniques observés étaient caractéristiques d'une stimulation cholinergique, et une diminution statistiquement significative du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée chez les animaux ayant reçu une dose de $\geq 2,5$ mg/kg/j. Par ailleurs, une baisse de l'activité de la butyrylcholinestérase et de l'acétylcholinestérase plasmatiques a été notée au cours de l'étude de 13 semaines chez les animaux du groupe ayant reçu 0,5 à 75 mg/kg/j. On a également observé une baisse de l'activité cholinestérasique dans certains tissus (foie, cerveau et muscle psoas) aux doses de 1,5 et de 0,5 à 75 mg/kg/j.

Rat : Un des animaux ayant reçu une dose de 0,11 mg/kg/j a succombé, mais on n'a pu déterminer la cause de ce décès, et sa pertinence biologique a été considérée comme discutable. Le traitement n'a eu aucun effet sur la mortalité jusqu'à concurrence d'une dose de 1,13 mg/kg/j. Observés dès la dose de 0,11 mg/kg/j, les signes cliniques causés par le traitement étaient liés à la dose et cadraient avec une stimulation cholinergique excessive des systèmes nerveux périphérique et central. Une diminution statistiquement significative du gain pondéral corporel et

de la consommation de nourriture a été notée à la dose de 1,13 mg/kg/j. On a également observé une baisse statistiquement significative des triglycérides aux doses de 1,13, 1,5, 1,88 et 3,75 mg/kg/j au cours des études de 4 et de 52 semaines, diminution que l'on a considérée comme due à l'administration de rivastigmine. De plus, une diminution significative de l'activité de la butyrylcholinestérase a été constatée lors des études de 15 jours et de 4 semaines chez les animaux ayant reçu des doses de 2,5 et de 3,75 mg/kg/j ; le pH urinaire des mâles ayant reçu 3,75 mg/kg/j dans l'étude de 4 semaines a chuté, mais cette baisse n'a pas été considérée comme véritablement pertinente sur le plan biologique. Aucun effet sur l'activité de la cholinestérase plasmatique n'a été observé à des doses inférieures à 2,5 mg/kg/j lors des études au cours desquelles le produit a été administré par gavage oral.

Chien : Les doses administrées dans trois études ont dû être réduites en raison de signes cliniques manifestes. Des décès non prévus et liés au traitement se sont produits dans deux études, à des doses de 1,56/1,31 ou de 2,25/1,88 mg/kg/j. Caractéristiques d'une stimulation cholinergique excessive causée par le traitement, des signes cliniques dose-dépendants ont été observés à de faibles doses, soit à partir de 0,19 mg/kg/j. Des convulsions tonico-cloniques se sont produites à une occasion chez un mâle (0,38 mg/kg/j) et à deux occasions chez une femelle (1,56/1,31 mg/kg/j). Par ailleurs, on a noté une diminution statistiquement significative dose-dépendante de l'activité de la butyrylcholinestérase dès la dose de 0,04 mg/kg/j. L'activité cholinestérasique hépatique et encéphalique a diminué de manière statistiquement significative chez les animaux ayant reçu 2,25/1,88 mg/kg/j au cours des études de 4 et de 26 semaines, diminution qui a également été observée dans le foie aux doses de 0,45 et de 1,58 mg/kg/j. L'examen pathologique a révélé que les chiens étaient très sensibles à la rivastigmine, surtout en ce qui a trait au tube digestif.

Singe: Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude menée chez le singe, mais seulement deux animaux ont été traités, cela pendant deux semaines (voir le tableau IX). On croit avoir remarqué une légère réduction du poids corporel et de la consommation de nourriture. L'activité de la butyrylcholinestérase plasmatique a diminué de 15 % ou 29 % et de 6 % ou 14 % les 6^e et 14^e jours respectivement. Au même moment, l'activité cholinestérasique érythrocytaire accusait une baisse de 60 % ou 90 % et de 40 % ou 60 %. On en a conclu que les singes toléraient mieux un traitement par la rivastigmine de 2 semaines que les rats et les chiens.

Tératologie et reproduction

L'administration orale de doses de rivastigmine libre allant jusqu'à 2,3 mg/kg/j n'a pas permis de mettre en évidence un éventuel potentiel tératogène lors d'études de tératologie réalisées chez des rates et des lapines gravides. De même, la rivastigmine n'a pas eu d'effet néfaste sur la fécondité et la capacité de reproduction du rat à des doses de rivastigmine libre allant jusqu'à 1,1 mg/kg/j. La génération F1 a accusé un léger retard de développement jusqu'à l'accouplement, mais aucune altération tératologique n'a été signalée.

Pouvoir mutagène

La rivastigmine ne s'est pas révélée mutagène dans les épreuves suivantes : test de Ames, induction de la synthèse réparatrice de l'ADN, test du micronoyau *in vivo* chez la souris et test de mutation génique au locus HGPR1 sur cellules V79 du hamster chinois. La recherche

d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des cellules V79 du hamster chinois n'a permis de déceler un accroissement des aberrations qu'en présence d'enzymes du métabolisme hépatique et d'une concentration au moins 10 000 fois supérieure à celle qu'on est susceptible de trouver dans le plasma humain.

Carcinogénicité

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé par suite de l'administration de doses de rivastigmine libre allant jusqu'à 1,1 mg/kg/j chez le rat et jusqu'à 1,6 mg/kg/j chez la souris. Normalisées en fonction de la surface corporelle, ces doses équivalent à peu près à une dose de rivastigmine libre de 12 mg chez un être humain de 70 kg.

RÉFÉRENCES

1. Anand, R., Gharabawi, G, Enz, A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA 713) in Alzheimer's Disease: an overview. *J Drug Dev Clin Pract*; 8:109-116 (1996).
2. Anand, R, and Bharahawi, G.: Clinical Development of Exelon (ENA 713). The ADENA programme. *J Drug Dev Clin Pract*; 8:117-122(1996).
3. Bartus, R.T., Dean, R. L., Pontecorvo, M.J., Flicker, C. The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions. *Ann N. Y. Acad Sci* 444: 332-358 (1985).
4. Becker, R.E. Therapy of the cognitive deficit in Alzheimer's disease. The cholinergic system in "Cholinergic Basis for Alzheimer's Therapy". R. Becker, E. Giacobini, (eds: Birkhauser, Boston, pp. 1-22 (1991).
5. Corey-Bloom, J., Anand, R. and Veach, J. for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Intl J Ger Psychopharm.* 1:55-65 (1998).¹
6. Cutler, N. R. et al. Dose dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's Disease. *Acta Neurol Scand*; 97: 244-250 (1998).
7. Becker, R.E, Giacobini, E. Mechanisms of cholinesterase inhibition in senile dementia of the Alzheimer type: clinical, pharmacological, and therapeutic aspects. *Curr Trends Rev*; 12: 163-195 (1988)
8. Deutsch, J.A., The cholinergic synapse and the site of memory. *Science*; 174:788-794 (1971).
9. Enz, A. and Floersheim, P. Cholinesterase inhibitors: An overview of their mechanisms of action in Alzheimer's Disease. In "Alzheimer's Disease: From Molecular Biology to Therapy" R. Becker, E. Giacobini. Birkhauser, Boston, pp. 211-215 (1996).
10. Enz, A., Boddeke, H., Gray, J., et al. Pharmacologic and clinicopharmacologic properties of SDZ ENA 713, a centrally selective acetylcholinesterase inhibitor. *Ann N Y Acad Sci*, 640: 272-275. (1991).
11. Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., et al.,: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*; 351:2509-2518 (2004).

¹ Le titre de cet article ne reflète pas les critères d'évaluation *a priori* de la gravité de la maladie utilisés dans cette étude.

12. Foistein, M.F., Folstein, S E., McHugh, P.R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatry Res*, 12: 189-198 (1975).
13. Holsboer-Trachsler, E., Hatzinger, M., Stohler, R., et al: Effects of the novel acetylcholinesterase inhibitor SDZ ENA 713 on sleep in man. *Neuropsychopharmacology*, 8: 87-92 (1993).
14. Katzman, R. "Alzheimer's Disease". *N. Eng. J. Med.* 314: 964-973, (1986).
15. Katzman, R., Saitoh, T. *Advances in Alzheimer's Disease. FASEB J*; 5:278-286 (1991).
16. Mohs, R.C., Rosen, W.G., Davis, K.L. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An Instrument for Assessing Treatment Efficacy. *Psychopharm. Bull.*; 19:448-450 (1983).
17. O'Brien, R.D. Phosphorylation and carbamylation of acetylcholinesterase. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180: 204-214 (1969).
18. Perry, E.K., Acetylcholine and Alzheimer's Disease *Br. J Psychiatry*; 152: 737-740 (1988)
19. Perry, E.K., Tomlinson, BE., Blessed, G. Bergman, K., Gibson, P.H., Perry R.H. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br. Med J. ii*: 1457-1459, (1978).
20. Reisberg, B., Ferris, S., de Leon, M.J., et al. The Global Deterioration Scale (GDS): An Instrument for the Assessment of Primary Degenerative Dementia (PDD). *Am J Psych*; 139:1136-1139 (1982).
21. Rosen, W.G., Mohs, R. C., Davis, K.L. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*; 141:1356-1364 (1984).
22. Rosler, M. et al. on behalf of the B303 Exelon Study Group. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial *BMJ*, 318: 633-640 (1999).
23. Sramek, J. J., Anand, R., Wardle, T.S, et al: Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci*; 58:1201-1207 (1996).
24. Taylor, P. Anticholinesterase agents in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Edition, Gilman, A. G., Rall, T.W., Nies, A. S. et al, eds. Pergamon Press, New York, 131-149 (1990).

25. Whitehouse, P.J., Price, D. L., Clark, A.W., Coyle, J.T., De Long, M.R., Alzheimer's Disease. Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis, Ann Neurol; 10 122-126(1981).
26. Monographie de produit de ^{Pr}EXELON. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval, Québec, Canada. Date de révision : 23 décembre 2008.
27. A blinded, single-dose, randomized, crossover comparative bioavailability study of two formulations of Rivastigmine Hydrogen Tartrate capsules, NOVO-RIVASTIGMINE 6 mg capsule and EXELON[®] 6 mg capsules under fasting conditions. Données internes de Novopharm Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **NOVO-RIVASTIGMINE** Capsules de rivastigmine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NOVO-RIVASTIGMINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NOVO-RIVASTIGMINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Appartenant à la classe des *inhibiteurs de la cholinestérase*, le tartrate hydrogéné de rivastigmine est un médicament utilisé pour le traitement des symptômes légers ou modérés des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence survenant au moins 2 ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson. Bien que ces deux types de démences diffèrent du point de vue des modifications touchant le cerveau et la fonction mentale, on sait que dans les deux cas, les patients présentent une carence en acétylcholine, une substance normalement présente dans le cerveau et que l'on croit être nécessaire pour avoir une bonne fonction cognitive (mémoire et autres fonctions mentales).

Les effets de ce médicament :

Le tartrate hydrogéné de rivastigmine agit en augmentant la quantité d'acétylcholine dans le cerveau. Dans les études cliniques portant sur ce médicament, la plupart des patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui ont reçu cet agent pendant 6 mois ou moins ont soit connu une amélioration de leur mémoire et de leurs autres fonctions mentales, soit présenté un état stable par comparaison avec les patients ayant reçu un placebo (comprimé de sucre). Il peut toutefois s'écouler jusqu'à 12 semaines avant que la rivastigmine ne commence à faire effet, et la réponse à ce médicament varie d'un patient à l'autre. Ce médicament ne doit être pris qu'après l'établissement d'un diagnostic précis de votre état par un médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre NOVO-RIVASTIGMINE :

- si vous êtes allergique à la rivastigmine ou à toute autre substance contenue dans la préparation (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont :** ») ;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à tout autre agent similaire ;
- si vous avez un trouble du foie grave.

Si vous êtes dans l'une des situations décrite ci-dessus,

mentionnez-le à votre médecin et ne prenez pas NOVO-RIVASTIGMINE.

Ne prenez NOVO-RIVASTIGMINE que si ce médicament vous a été prescrit par le médecin.

L'ingrédient médicinal est :

La substance active de NOVO-RIVASTIGMINE est le tartrate hydrogéné de rivastigmine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les capsules de NOVO-RIVASTIGMINE contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, silice et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule est faite de gélatine et contient de l'oxyde de fer rouge et(ou) de l'oxyde de fer jaune et du dioxyde de titane. L'encre utilisée est à base d'oxyde de fer rouge.

Les formes posologiques sont :

Capsules : Chaque capsule de gélatine dure contient 1,5, 3, 4,5 ou 6 mg de rivastigmine sous forme de tartrate hydrogéné.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NOVO-RIVASTIGMINE si :

- vous avez ou avez déjà eu d'autres problèmes médicaux, comme une maladie du cœur ou des poumons ;
- vous avez ou avez déjà eu des convulsions (crises d'épilepsie) ;
- vous avez des antécédents d'ulcère d'estomac ou êtes exposé(e) à un risque accru d'ulcères (par exemple si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de fortes doses d'acide acétylsalicylique [AAS]) ;
- vous avez ou avez déjà eu de la difficulté à uriner ;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie ou de reins ;
- vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou encore vous allaitez.

Votre médecin vous fera savoir si vous pouvez prendre NOVO-RIVASTIGMINE et, le cas échéant, à quelle fréquence vous devrez être suivi(e).

Puis-je conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines ?

Votre médecin vous fera savoir si, compte tenu de votre maladie, vous pouvez conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines en toute sécurité.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou commencez à prendre d'autres médicaments ou encore des herbes médicinales (produits naturels) en vente libre, informez-en votre médecin.

NOVO-RIVASTIGMINE ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments qui ont des effets semblables (agents cholinomimétiques), ni en concomitance avec des anticholinergiques (p. ex., avec des médicaments utilisés pour soulager les crampes ou les spasmes gastriques, pour traiter la maladie de Parkinson ou pour prévenir le mal des transports).

Votre médecin vous indiquera si vous pouvez prendre NOVO-RIVASTIGMINE en même temps que vos médicaments actuels. Si vous devez subir une intervention chirurgicale pendant que vous prenez NOVO-RIVASTIGMINE, informez-en le médecin avant que l'on vous administre un anesthésique (médicament produisant une perte de sensation).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. Ne le donnez à personne d'autre et ne l'utilisez pas pour traiter une autre maladie.

NOVO-RIVASTIGMINE doit être pris avec de la nourriture.

Capsules : Avalez les capsules entières avec un verre d'eau ou une autre boisson, sans les ouvrir ni les croquer.

Dose habituelle

NOVO-RIVASTIGMINE se prend deux fois par jour, le matin au petit déjeuner et le soir au souper.

Votre médecin vous indiquera quelle dose de NOVO-RIVASTIGMINE vous devez prendre. Celle-ci sera faible au début, puis augmentera graduellement par la suite, en fonction de votre réponse au traitement. La dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg deux fois par jour (ou 12 mg/jour).

Pour profiter des bienfaits de ce médicament, vous devez le prendre chaque jour.

Surdosage

Si vous avez pris plus de capsules que ce qui vous a été prescrit, communiquez avec votre médecin ou le Centre antipoison immédiatement, ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Parmi les gens qui ont accidentellement pris trop de tartrate hydrogéné de rivastigmine, certains ont éprouvé des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une hausse de pression et des hallucinations. Un ralentissement de la fréquence cardiaque peut également survenir, de même qu'un évanouissement. En cas de surdosage accidentel, consultez un médecin immédiatement ou communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de NOVO-RIVASTIGMINE, ne vous inquiétez pas. Attendez que l'heure de la prochaine dose arrive et poursuivez votre traitement comme d'habitude. **Ne prenez pas** deux doses à la fois pour vous rattraper.

Si vous avez interrompu votre traitement depuis plusieurs jours,

ne recommencez pas à prendre NOVO-RIVASTIGMINE sans d'abord en parler à votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le tartrate hydrogéné de rivastigmine étaient légers ou modérés.

Les effets secondaires les plus courants étaient les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée, brûlures d'estomac, douleurs gastriques et perte d'appétit
- étourdissements, maux de tête, somnolence, tremblements
- agitation, confusion
- faiblesse, fatigue, sensation de malaise générale
- transpiration
- perte de poids

Ces effets disparaîtront probablement petit à petit au fur et à mesure que vous vous habituerez au médicament, ou encore avec une réduction de la dose. S'ils persistent par contre, communiquez avec votre médecin.

Troubles du sommeil, variation des résultats des épreuves de la fonction hépatique et chutes accidentelles ont été observés dans quelques cas peu fréquents et, plus rarement encore, les symptômes de la maladie de Parkinson (raideurs, difficultés motrices) se sont aggravés chez d'autres patients.

Si vous éprouvez des malaises de ce genre ou de toute autre nature, ou encore si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas ou que vous trouvez incommodants, communiquez avec votre médecin immédiatement. Si vous avez un effet secondaire grave et que vous êtes dans l'impossibilité de joindre votre médecin, cessez de prendre votre médicament jusqu'à ce que vous puissiez discuter de vos symptômes avec lui.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Crise cardiaque (douleur oppressante dans la poitrine)		✓	
Peu	Évanouissement		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
fréquent	Dépression		✓	
	Accident vasculaire cérébral (perte de la coordination, difficulté à parler ou à respirer et signes de troubles cérébraux)			✓
Rare	Douleur thoracique		✓	
	Convulsions (crises d'épilepsie)		✓	
	Éruptions cutanées		✓	
	Ulcère gastrique (estomac) ou duodéal (intestin)		✓	
Très rare	Selles ou vomissements sanguinolents		✓	
	Vomissements graves susceptibles d'entraîner une rupture de l'œsophage		✓	
	Infection des voies urinaires		✓	
	Inflammation du pancréas (douleur intense dans la partie supérieure de l'estomac, souvent accompagnée de nausées et de vomissements)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Problèmes cardiaques / battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		✓	
	Hypertension artérielle		✓	
	Hallucinations		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de tartrate hydrogéné de rivastigmine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- N'utilisez pas NOVO-RIVASTIGMINE après la date de péremption. Conservez ce médicament à la température ambiante (15 °C – 30 °C) et à l'abri de l'humidité.
- Rangez NOVO-RIVASTIGMINE en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Novopharm Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 5005 (**anglais**)
1 (877) 777-9117 (**français**)
ou en écrivant à : druginfo@novopharm.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Novopharm Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction : Le 1^{er} avril 2009