

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-RIVASTIGMINE

Rivastigmine à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, et 6 mg
(sous forme de tartrate hydrogéné de rivastigmine)

Capsules

Norme Mint

Inhibiteur de la cholinestérase

Mint Pharmaceuticals Inc.
1093 Meyerside Drive, Unit 1
Mississauga, Ontario
L5T 1J6

Date de révision: Le 22 decembre 2016

Numéro de contrôle de la présentation: 200803

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	29
SURDOSAGE	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
CONSERVATION ET STABILITÉ	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE	50
RÉFÉRENCES	55
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

PrMINT-RIVASTIGMINE

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

(sous forme de tartrate hydrogéné de rivastigmine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg	Hypromellose 5cP; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline; silice colloïdale anhydre; la capsule de gélatine dure contient : gélatine, dioxyde de titane et oxydes de fer rouge et/ou jaune.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La rivastigmine (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est indiquée dans le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée.

La rivastigmine est indiquée dans le traitement symptomatique des patients atteints de démence légère à modérée apparue au moins 2 ans après un diagnostic initial de maladie de Parkinson idiopathique, une fois écartées les autres causes de démence.

La rivastigmine n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de six mois.

Les capsules de rivastigmine ne doivent être prescrites que par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la démence, ou après consultation d'un tel spécialiste.

Gériatrie (âgés de plus de 65 ans) : L'augmentation graduelle de la dose chez les patients âgés de plus de 85 ans doit être effectuée avec prudence.

Enfants (âgés de moins de 18 ans) : Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce produit chez les enfants. Par conséquent, la rivastigmine est déconseillée chez les enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité connue à la rivastigmine, à d'autres carbamates ou à un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, Composition et Conditionnement.
- Les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, puisqu'il n'y a pas eu d'études chez cette population.
- Les patients ayant des antécédents de réactions au point d'application du timbre transdermique de rivastigmine évoquant une dermatite de contact allergique ou d'autres réactions cutanées graves (p. ex., réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson) associées à l'emploi de la rivastigmine par voie orale ou transdermique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, il peut être nécessaire de superviser l'administration de ce médicament. Il faut montrer la façon appropriée d'utiliser MINT-RIVASTIGMINE aux patients et aux aidants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants).

On n'a effectué aucune étude sur l'administration de la rivastigmine à des patients présentant une maladie d'Alzheimer modérément grave ou grave, une démence modérément grave ou grave associée à la maladie de Parkinson, ou une démence d'un autre type. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité de la rivastigmine au sein de ces populations de patients sont inconnues.

Comme avec toute autre substance cholinergique, la prudence s'impose au moment de prescrire MINT-RIVASTIGMINE chez des patients :

- atteints d'une maladie du sinus ou d'anomalies de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).
- atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal évolutif ou qui y sont prédisposés, étant donné que ce médicament peut faire augmenter la sécrétion d'acide gastrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).
- prédisposés à une obstruction des voies urinaires ou aux convulsions, étant donné que les cholinomimétiques peuvent provoquer ou exacerber ces troubles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).
- ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

- dont le poids corporel est inférieur à 50 kg, car ils pourraient risquer de présenter plus d'effets indésirables et être plus susceptibles de mettre fin à leur traitement.

Comme c'est le cas pour tous les cholinomimétiques, des effets indésirables ont été observés peu de temps après une augmentation de la dose. Ces derniers peuvent rétrocéder par suite d'une réduction de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par la rivastigmine a été abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement).

Anesthésie : Comme la rivastigmine (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est un inhibiteur de la cholinestérase, il risque d'amplifier la relaxation musculaire qu'entraînent des agents tels que la succinylcholine au cours d'une anesthésie.

Perte de poids : Les inhibiteurs de la cholinestérase, la maladie d'Alzheimer et la démence associée à la maladie de Parkinson peuvent être associés à une importante perte de poids. Les patients pourraient perdre du poids pendant leur traitement par des inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la rivastigmine. Par conséquent, on doit surveiller le poids des patients pendant le traitement par la rivastigmine.

Lors des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'utilisation de la rivastigmine a été associée à une perte pondérale. Les femmes traitées aux doses supérieures de la marge thérapeutique, c'est-à-dire aux doses d'entretien habituelles de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine, étaient plus susceptibles de perdre du poids. Environ 24 % des femmes recevant des doses de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine ont subi une perte de poids égale ou supérieure à 7 % de leur poids d'origine par rapport à 6 % pour le groupe placebo. Chez les sujets de sexe masculin, 16 % de ceux recevant de 6 à 12 mg/jour ont subi une perte de poids comparable par rapport à 4 % pour le groupe placebo.

Dans l'unique essai mené chez 541 patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson et traités suivant un intervalle posologique similaire à celui qui est prescrit dans la maladie d'Alzheimer, 16,3 % des sujets ayant reçu le traitement actif ont connu une perte pondérale égale ou supérieure à 7 % de leur poids initial contre 14 % des témoins du groupe placebo (21,1 % vs 8,1 %, respectivement, chez les sujets de sexe féminin, et 13,7 % vs 17,1 %, respectivement, chez les sujets de sexe masculin). Si les taux observés dans le groupe de traitement actif s'apparentent à ceux qui sont enregistrés dans la maladie d'Alzheimer (voir ci-dessus), ce n'est pas le cas des valeurs relatives par rapport au placebo.

Faible poids corporel : Les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg pourraient ressentir plus d'effets indésirables et être plus susceptibles d'abandonner le traitement en raison de ces derniers. La prudence est particulièrement de mise au moment d'amener ces patients à la dose d'entretien.

Cardiovasculaire

Compte tenu de leur action pharmacologique, les cholinomimétiques peuvent exercer des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (comme la bradycardie). Cette éventualité risque peut-être davantage de se concrétiser chez les personnes atteintes d'une maladie du sinus ou présentant d'autres perturbations de la conduction cardiaque supraventriculaire. Lors des essais cliniques, on a exclu les patients qui présentaient des maladies cardiovasculaires graves. Il faut donc faire preuve de prudence lors du traitement de patients atteints d'une insuffisance coronarienne en évolution ou d'une insuffisance cardiaque congestive. Des cas de syncope ont été associés à l'utilisation de la rivastigmine. On recommande donc de ne pas utiliser la rivastigmine chez les patients ayant des anomalies de la conduction cardiaque (mis à part le bloc de branche droit), y compris la maladie du sinus et ceux qui ont présenté des épisodes de syncope inexpliqués.

Gastro-intestinal

La rivastigmine est associée à d'importantes réactions indésirables de nature gastro-intestinale, y compris des nausées, des vomissements, de l'anorexie/une diminution de l'appétit et une perte de poids, qui peuvent survenir au début du traitement et/ou après l'augmentation de la dose. Les patients peuvent répondre à une réduction de la dose ou, dans d'autres cas, abandonner leur traitement. On peut prendre en charge les patients qui montrent des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhée prolongés au moyen de l'administration de liquides intraveineux ou d'une réduction de la dose, ou encore de l'arrêt du traitement, si la déshydratation est constatée et traitée promptement. La déshydratation peut être associée à des troubles graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

On doit toujours amorcer le traitement par la rivastigmine à la dose de 1,5 mg, 2 f.p.j., ou de 1,5 mg, 1 f.p.j., selon le jugement du clinicien, puis augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien. **Si le traitement par la rivastigmine est interrompu durant plusieurs jours, on doit informer le patient de le reprendre à la dose quotidienne la plus faible qui soit et d'augmenter la posologie de nouveau jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), afin de diminuer le risque de vomissements intenses et de leurs éventuelles séquelles graves (p. ex., après la commercialisation du médicament, on a signalé de très rares cas de vomissements intenses avec rupture de l'œsophage).**

Il convient d'informer les aidants que les nausées et les vomissements, de même que l'anorexie et la perte de poids, sont très fréquemment associés à l'utilisation de la rivastigmine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On doit donc inciter les aidants de surveiller l'apparition de ces effets indésirables et de les signaler au médecin, le cas échéant. On doit absolument insister auprès des aidants pour qu'ils communiquent avec le médecin avant de reprendre le traitement s'il a été interrompu pendant plus de quelques jours.

Nausées et vomissements : Des troubles gastro-intestinaux, y compris des nausées, des vomissements et de la diarrhée, peuvent survenir au moment de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation de la dose. Si une réduction de la dose peut suffire à atténuer ces troubles, il a fallu, dans d'autres cas, cesser l'utilisation de rivastigmine. On peut prendre en charge les patients qui montrent des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhée prolongés au moyen de l'administration de liquides intraveineux ou d'une réduction de la dose, ou encore de l'arrêt du traitement, si la déshydratation est constatée et traitée promptement. La déshydratation peut être associée à des troubles graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les sujets de sexe féminin sont plus sensibles aux réactions indésirables cholinergiques associées à la prise d'inhibiteurs de la cholinestérase et sont en général plus susceptibles de souffrir de nausées et de vomissements que les sujets de sexe masculin. Dans la plupart des cas, ces effets étaient d'intensité légère à modérée et transitoires, et ils disparaissaient au cours du traitement par la rivastigmine ou lors de l'arrêt du traitement.

Diarrhée : Dans les essais cliniques contrôlés, menés chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de démence associée à la maladie de Parkinson, 14 % des patients traités à l'aide de rivastigmine à raison d'au plus 6 mg, 2 f.p.j., ont souffert de diarrhée, comparativement à 9 % des patients qui prenaient le placebo.

Anorexie et perte d'appétit : Dans les essais clinique contrôlés, menés chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de démence associée à la maladie de Parkinson, on a noté une perte d'appétit (anorexie) chez 12 % des patients traités à l'aide de rivastigmine à des doses pouvant atteindre 6 mg, 2 f.p.j, comparativement à 3 % des patients qui prenaient le placebo.

Ulcères gastroduodénaux et hémorragies digestives : Compte tenu de la principale action des inhibiteurs de la cholinestérase, on peut s'attendre à ce que ces agents fassent augmenter la sécrétion d'acide gastrique par suite de la stimulation cholinergique. Par conséquent, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement gastro-intestinal évident ou occulte, particulièrement les sujets présentant une prédisposition aux ulcères, par exemple, ceux qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou qui reçoivent en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Lors des essais cliniques contrôlés menés sur la rivastigmine dans la maladie d'Alzheimer, on a exclu les patients qui avaient des antécédents (au cours des deux dernières années) d'ulcère gastroduodéal et de maladies chroniques du tube digestif. Au sein de la population traitée par la rivastigmine lors des essais cliniques, on n'a observé aucune augmentation significative de l'incidence des ulcères gastroduodénaux par rapport au placebo. La fréquence des hémorragies digestives dans les essais cliniques contrôlés était < 1 % (n = 6/1 923) pour la rivastigmine et de 0 % (n = 0/868) pour le placebo.

Neurologique

Aggravation des tremblements et des autres symptômes extrapyramidaux : L'emploi de rivastigmine, à l'instar d'autres cholinomimétiques, peut engendrer des symptômes extrapyramidaux ou les exacerber. On a observé une aggravation de ces symptômes (incluant la bradykinésie, la dyskinésie et la démarche anormale) ainsi qu'une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des tremblements chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson traités par la rivastigmine. Les tremblements, observables peu de temps après une augmentation de la dose, peuvent rétrocéder par suite d'une réduction de cette dernière (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Démence associée à la maladie de Parkinson, Symptômes extrapyramidaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie).

Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

Convulsions : Lors des essais cliniques contrôlés par placebo menés sur la rivastigmine, on a signalé des cas de convulsions. Les cholinomimétiques pourraient possiblement entraîner des convulsions généralisées. Cependant, les crises convulsives peuvent aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Il est donc nécessaire de soupeser soigneusement les risques et les bienfaits d'un traitement par la rivastigmine chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines : Au fil du temps, la maladie d'Alzheimer risque de compromettre la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. La rivastigmine peut provoquer des étourdissements et de la somnolence, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose. Le médecin traitant doit donc évaluer périodiquement les aptitudes à conduire et à faire fonctionner des machines complexes chez les patients atteints de démence traités par la rivastigmine.

Peau

Réactions cutanées : Des réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité, notamment la formation de cloques et un syndrome de Stevens-Johnson, ont également été signalées chez des patients traités par la rivastigmine par voie orale ou transdermique. Dans ces cas, on doit mettre fin au traitement (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation, Peau et annexes cutanées). Des cas de réactions cutanées d'hypersensibilité à la rivastigmine par voie transdermique qui se sont aggravées lors du passage à la rivastigmine administrée par voie orale ont été observés après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).

Des réactions cutanées (au point d'application lors de l'emploi de la rivastigmine par voie transdermique et/ou sur tout le corps lors de l'emploi de la rivastigmine par voie orale ou transdermique) peuvent survenir n'importe quand durant le traitement.

Des cas de dermatite de contact allergique ont été rapportés lors de l'emploi des timbres de rivastigmine. Le traitement par la rivastigmine par voie transdermique doit être interrompu chez les patients qui présentent des réactions au point d'application évoquant une dermatite de contact allergique (voir CONTRE-INDICATIONS). Si l'état du patient requiert un traitement par la rivastigmine, celui-ci pourra passer à la forme orale du médicament uniquement après obtention d'un résultat négatif au test d'allergies et sous étroite supervision médicale. Cela dit, il est possible que certains patients sensibilisés à la rivastigmine à la suite d'une exposition au timbre transdermique ne tolèrent aucune forme de rivastigmine.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Pancréas : Dans le cadre de l'essai clinique de base auquel ont participé des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités à l'aide de rivastigmine, aucun cas de pancréatite aiguë considérée comme un effet indésirable n'a été signalé chez les patients traités par la rivastigmine (0 %) alors qu'un cas a été observé chez les patients sous placebo (< 1 %). Depuis que les capsules de rivastigmine ont été commercialisées, on a signalé des cas de pancréatite survenus peu de temps après le début du traitement ou après plusieurs mois, voire des années, d'utilisation.

Les patients qui ressentent une douleur persistante et inexpliquée dans la partie supérieure de l'abdomen, qu'elle soit accompagnée ou non de vomissements et de confusion, doivent consulter un médecin dans les plus brefs délais.

Respiratoire

Comme avec tous les agents cholinomimétiques, il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de rivastigmine chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de syndrome respiratoire obstructif. On ne dispose d'aucune donnée sur le traitement des personnes présentant ces affections.

Génito-urinaire

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

Épreuves de laboratoire

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

Chez les patients qui présentaient des taux normaux au départ, le taux d'amylase avait

dépassé les limites normales lors du second dosage effectué à la fin de l'étude (24^e semaine) chez 17 % des sujets recevant de la rivastigmine et 10 % des témoins recevant le placebo. Le taux de lipase avait fait de même chez 9 % et 4 % des patients. Les taux d'amylase et de lipase ont plus que doublé par rapport aux valeurs normales chez, respectivement, 2 et 7 patients du groupe rivastigmine, mais chez aucun des témoins du groupe placebo. Douze patients du groupe rivastigmine, comparativement à 0 dans le groupe placebo, ont connu une hausse à la fois du taux d'amylase et du taux de lipase. Aucun cas de pancréatite n'a été consigné parmi les effets indésirables dans cette étude.

Polymorphisme génétique

L'effet du polymorphisme génétique de la butyrylcholinestérase sur le métabolisme de la rivastigmine est inconnu.

Conseils destinés aux patients et aux aidants

Des renseignements pour le consommateur sont inclus dans l'emballage de MINT-RIVASTIGMINE remis au patient. On doit demander aux soignants de lire ces renseignements avant d'administrer MINT-RIVASTIGMINE. Il convient également d'enseigner aux aidants la méthode d'administration appropriée de MINT-RIVASTIGMINE.

Populations et affections particulières

Insuffisants hépatiques : Les données sur le profil pharmacocinétique de la rivastigmine chez des patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières). Par conséquent, chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, il est recommandé de procéder à l'augmentation de la dose de rivastigmine en tenant compte de la tolérabilité individuelle et en exerçant une surveillance étroite des effets indésirables, lesquels pourraient être plus fréquents chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie).

La rivastigmine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, puisqu'il n'a pas fait l'objet d'études chez cette population (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisants rénaux : Les données sur le profil pharmacocinétique de la rivastigmine chez des patients présentant une insuffisance rénale sont limitées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières). Par conséquent, chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, il est recommandé de procéder à l'augmentation de la dose de rivastigmine en tenant compte de la tolérabilité individuelle et en exerçant une surveillance étroite des effets indésirables, lesquels pourraient être plus fréquents chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie).

Femmes enceintes : La rivastigmine et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire chez l'animal; on ignore si ce phénomène se produit chez l'humain. L'innocuité de la rivastigmine chez la femme enceinte n'a pas été établie. La rivastigmine ne devrait pas être prescrite à la femme en âge de procréer, sauf si selon l'avis du médecin, les bienfaits éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Chez l'animal, la rivastigmine et/ou ses métabolites sont passés dans le lait maternel. Chez les rats qui ont reçu de la rivastigmine par voie orale, les concentrations de rivastigmine et de ses métabolites ont été environ 2 fois plus élevées dans le lait maternel que dans le plasma. Comme on ne sait pas si la rivastigmine passe dans le lait maternel humain, on ne doit pas prescrire ce médicament à la femme qui allaite.

Fertilité : L'administration de rivastigmine à des rats mâles et femelles n'a pas altéré la fertilité ni la performance de reproduction des parents ni de la progéniture (voir TOXICOLOGIE, tératologie et reproduction). On ne dispose d'aucune donnée au sujet des effets de la rivastigmine sur la fertilité humaine.

Pédiatrie (âgés de moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement de maladies pédiatriques, quelles qu'elles soient, n'ont pas été établies.

Gériatrie (âgés de plus de 65 ans) : *Emploi chez des personnes de plus de 85 ans :* Lors des essais cliniques contrôlés menés dans la maladie d'Alzheimer, 68 patients de plus de 85 ans ont reçu de la rivastigmine à raison de 6 à 12 mg/jour. Parmi ces patients, 12 ont reçu des doses élevées de rivastigmine (> 9 ou ≤ 12 mg/jour). Par conséquent, l'innocuité de la rivastigmine dans ce groupe d'âge n'a pas encore été déterminée en bonne et due forme. Par ailleurs, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant pris part aux essais cliniques contrôlés, les manifestations suivantes s'intensifiaient au fur et à mesure qu'on augmentait la dose : nausées, diarrhée, vomissements, étourdissements, anorexie, fatigue, dyspepsie et faiblesse. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on augmente les doses chez des patients âgés de plus de 85 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie).

Maladies concomitantes : On possède peu de données sur l'innocuité de la rivastigmine chez les patients âgés en présence, d'une part, d'une maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ou d'une démence d'intensité légère à modérée associée à la maladie de Parkinson et, d'autre part, d'une ou de plusieurs maladies concomitantes graves. L'utilisation de rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence associée à la maladie de Parkinson et d'autres maladies chroniques courantes chez les personnes âgées, ne devrait être envisagée qu'après en avoir soupesé soigneusement les risques et les bienfaits et comprendre une surveillance étroite des effets indésirables. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on augmente les doses chez cette catégorie de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION,

Considérations relatives à la posologie).

Patients atteints de démence vasculaire

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé mené à double insu pendant 6 mois, des patients chez lesquels on a diagnostiqué une démence vasculaire probable, selon les critères NINDS-AIREN, ont reçu au hasard soit de la rivastigmine (à raison de 3 à 12 mg/jour, N= 363), soit un placebo (N = 344). Les critères NINDS-AIREN ont été établis pour dépister les cas de démence qui semblent être principalement d'origine vasculaire, et exclure les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Globalement, le traitement par la rivastigmine ne s'est pas révélé efficace chez les patients atteints de démence vasculaire ayant participé à cette étude.

L'étude a démontré par ailleurs que la fréquence globale des effets indésirables survenus pendant le traitement était plus faible chez les patients atteints de démence vasculaire que ce qui avait été observé précédemment chez ceux qui souffraient de la maladie d'Alzheimer. Cela dit, en général, la fréquence des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients atteints de démence vasculaire que chez ceux dont la maladie d'Alzheimer était d'intensité légère à modérée, qu'ils aient reçu de la rivastigmine ou le placebo. Une telle différence pourrait s'expliquer par le fait que l'on recense un plus grand nombre de maladies concomitantes dans la première population de patients que dans la seconde.

Le taux de mortalité toutes causes confondues (2,2 % pour rivastigmine vs 1,2 % pour le placebo) et la fréquence de certains effets indésirables cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, tels que l'angor, l'infarctus du myocarde, les maladies coronariennes, l'hypertension, la dysarthrie et l'accident vasculaire cérébral étaient plus élevés chez les patients souffrant de démence vasculaire traités par la rivastigmine que chez les témoins ayant reçu le placebo. En outre, la majorité des décès enregistrés au cours de l'étude, que ce soit dans le groupe rivastigmine ou le groupe placebo, avaient été provoqués par une maladie cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale, ou encore par une insuffisance respiratoire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Réactions indésirables observées lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Démence de type Alzheimer

En tout, 1 923 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ont suivi un traitement par la rivastigmine lors des essais cliniques contrôlés. Parmi ces patients, 1 417 (74 %) ont terminé les études. La durée moyenne du traitement dans tous les groupes recevant de la rivastigmine était de 154 jours (entre 1 et 255 jours).

Effets indésirables ayant conduit à l'abandon de l'essai

En tout, 18 % des patients (340 sur 1 923) traités par la rivastigmine ont abandonné les essais cliniques contrôlés de phase III en raison d'effets indésirables par rapport à 9 % (75 sur 868) des sujets du groupe placebo. Au cours des phases d'adaptation posologique des essais cliniques contrôlés, les taux d'abandon pour cause d'effets indésirables étaient de 5 % dans le cas du groupe placebo, de 5 % pour le groupe de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et de 21 % pour le groupe de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Au cours des phases d'entretien, 3 % des patients ayant reçu un placebo, 3 % des patients ayant reçu de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 6 % des patients ayant reçu de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables.

Les femmes traitées par la rivastigmine étaient environ 2 fois plus susceptibles d'abandonner l'étude en raison d'effets indésirables que les hommes [femmes : 21 %; hommes : 12 %]. Par ailleurs, on a découvert que les femmes ayant participé aux essais cliniques étaient plus susceptibles de présenter des réactions indésirables au médicament touchant les voies digestives et une perte de poids.

On trouve au tableau 1 les effets indésirables les plus courants qui ont mené à un abandon à savoir ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des patients avec une fréquence 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo.

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 % avec une fréquence 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo) ayant mené à l'abandon des essais cliniques avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo B351, B352 et B303 au cours des phases d'adaptation posologiques et d'entretien[†]

	Phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 12)			Phase d'entretien (semaines 13 à 26)		
	Placebo n=646	1-4 mg/jour n=644	6-12 mg/jour n=824	Placebo n=588	1-4 mg/jour n=587	6-12 mg/jour 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%

	Phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 12)			Phase d'entretien (semaines 13 à 26)		
	Placebo n=646	1-4 mg/jour n=644	6-12 mg/jour n=824	Placebo n=588	1-4 mg/jour n=587	6-12 mg/jour n=601
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 correspondant à la phase d'adaptation posologique. Tous les patients inscrits à la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondant à la phase d'entretien.

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

Effets indésirables sur le plan clinique les plus fréquents associés à l'utilisation de la rivastigmine.

Les effets indésirables les plus courants - à savoir ceux dont la fréquence est d'au moins 5 % et 2 fois plus élevée que chez les témoins du groupe placebo - s'expliquent facilement par les effets cholinomimétiques de la rivastigmine. Ils comprennent : nausées, vomissements, étourdissements, diarrhée, anorexie, perte pondérale de plus de 7 % par rapport au poids initial et douleurs abdominales.

Le tableau 2 présente une comparaison des effets indésirables courants (fréquence \geq 5 % et 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo) par groupe de traitement au cours de la phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 12) et de la phase d'entretien (semaines 13 à 26). En général, les effets indésirables étaient d'intensité légère, plus fréquents aux doses plus élevées, de courte durée, et s'atténuaient avec le temps ou à l'arrêt du traitement.

Tableau 2. Effets indésirables fréquents (\geq 5 % avec une fréquence 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo) dans les essais cliniques avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo B351, B352 et B303 au cours des phases d'adaptation posologique et d'entretien†

Effets indésirables	Phase d'adaptation posologique			Phase d'entretien		
	Placebo n = 646	1-4 mg/jour n = 644	6-12 mg/jour n = 824	Placebo n = 588	1-4 mg/jour n = 587	6-12 mg/jour n = 601
Nausées	9 %	15 %	40 %	4 %	8 %	15 %
Vomissements	3 %	5 %	23 %	3 %	5 %	14 %
Étourdissements	10 %	10 %	19 %	4 %	6 %	10 %

Effets indésirables	Phase d'adaptation posologique			Phase d'entretien		
	Placebo n = 646	1-4 mg/jour n = 644	6-12 mg/jour n = 824	Placebo n = 588	1-4 mg/jour n = 587	6-12 mg/jour n = 601
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 correspondant à la phase d'adaptation posologique. Tous les patients inscrits à la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondant à la phase d'entretien.

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

Lors d'un essai ouvert réunissant 305 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on a évalué la tolérabilité d'une dose de départ de 1,5 mg, 2 fois par jour, (soit 3 mg/jour) et d'une augmentation de la dose de 1,5 mg, 2 fois par jour, (soit 3 mg/jour) à un intervalle minimum de deux semaines. Parmi ces patients, 40 (13 %) ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Le type et la fréquence des effets indésirables courants qui ont été signalés ne semblaient pas être très différents de ceux qui ont été observés dans les essais contrôlés par placebo.

Effets indésirables signalés pendant les essais contrôlés

Les effets mentionnés ont été observés lors d'essais cliniques réalisés sous étroite surveillance dans une population de patients choisie avec soin. En pratique courante ou lors d'autres essais cliniques, la fréquence signalée peut varier, étant donné que les modalités d'utilisation, le mode de déclaration et le genre de patients peuvent différer. Dans le tableau 3, on énumère les signes et symptômes apparus pendant le traitement chez au moins 2 % des participants aux essais de phase III contrôlés par placebo et qui se sont manifestés plus souvent au sein des groupes recevant de la rivastigmine que dans les groupes placebo. Il n'y avait pas assez de patients de race non blanche pour évaluer l'effet de la race sur la fréquence des effets indésirables dans les essais contrôlés de phase III. De même, il n'y avait pas assez de patients âgés de plus de 85 ans pour évaluer de façon systématique l'effet d'un âge avancé. Les sujets de sexe féminin étaient plus susceptibles de souffrir de nausées, de vomissements, d'une perte d'appétit et d'une perte de poids.

Tableau 3. Effets indésirables signalés dans les essais cliniques contrôlés chez au moins 2 % des patients recevant de la rivastigmine avec une fréquence plus élevée que chez les patients du groupe placebo.

Effet indésirable selon l'appareil	Placebo (n=868)	Rivastigmine (n=1923)
Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables	79	87
Système nerveux autonome		
Hyperhidrose	1	3
Organisme entier		
Fatigue	5	7
Asthénie	2	5
Malaise	2	4
Perte de poids	<1	2
Système cardiovasculaire, général		
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

Effet indésirable selon l'appareil	Placebo (n=868)	Rivastigmine (n=1923)
Hallucinations	3	4
Nervosité	3	4
Agressivité	2	3
Appareil respiratoire		
Rhinite	3	4
Dyspnée	1	2
Peau et annexes cutanées		
Prurit	1	2
Appareil urinaire		
Incontinence urinaire	2	3
Mictions fréquentes	1	2
Troubles de la vue		
Vue anormale	1	2

Autres effets indésirables observés pendant les essais cliniques

La rivastigmine a été administrée à plus de 5 297 sujets au cours des essais cliniques effectués dans le monde entier. De ce nombre, 4 326 patients ont été traités pendant au moins trois mois, 3 407 patients ont été traités pendant au moins six mois, 2 150 patients ont été traités pendant un an, 1 250 pendant deux ans et 168 pendant plus de trois ans. En ce qui concerne la dose la plus élevée, 1 679 patients ont reçu des doses quotidiennes moyennes de 10 à 12 mg, 1 659 patients pendant trois mois, 1 504 pendant six mois, 885 pendant un an, 629 pendant deux ans et 86 pendant plus de trois ans.

Certains signes et symptômes apparus pendant le traitement lors de huit essais cliniques contrôlés et neuf essais ouverts en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, en Australie, en Afrique du Sud et au Japon ont été signalés à titre d'effets indésirables par les investigateurs qui ont eu recours à leur propre terminologie. Pour obtenir une estimation globale de la proportion de sujets ayant éprouvé des effets de même nature, on a regroupé les manifestations au sein de 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 essais. Ces catégories figurent dans la liste ci-après. La fréquence correspond au nombre de patients qui, sur les 5 297 ayant participé aux essais, ont manifesté l'effet indésirable visé pendant le traitement par la rivastigmine. On a inclus tous les effets signalés à au moins six reprises; on a toutefois exclu les effets déjà mentionnés au tableau 3, les termes de l'OMS trop généraux pour être informatifs et les manifestations moins susceptibles d'être causées par le médicament. Les effets sont

regroupés par appareil et énumérés suivant les définitions que voici : « effet indésirable fréquent » - effet s'étant manifesté chez au moins 1 personne sur 100 et « effet indésirable rare » - effet s'étant manifesté chez 1 personne sur 100 à 1 personne sur 1 000. Les effets indésirables présentés ne sont pas forcément imputables à la rivastigmine ; dans la plupart des cas, on les a observés suivant une fréquence comparable chez les témoins des groupes placebo au cours des essais contrôlés.

Système nerveux autonome : *Fréquent :* syncope. *Rares :* Peau moite et froide, sécheresse de la bouche, bouffées vasomotrices, sécrétion accrue de salive.

Organisme entier : *Fréquents :* Traumatisme accidentel, allergie, douleurs thoraciques, œdème, fièvre, bouffées de chaleur, symptômes pseudogrippaux, surdose, frissons. *Rares :* Réaction allergique, douleurs thoraciques rétrosternales, œdème périorbitaire, œdème facial, sensation de froid, mauvaise haleine, hypothermie, réaction inflammatoire non précisée, douleurs, pâleur, tumeur non précisée, affection de la paupière non précisée, gain de poids.

Système cardiovasculaire : *Fréquents :* Angor, insuffisance cardiaque, hypotension, infarctus du myocarde, œdème périphérique, hypotension orthostatique. *Rares :* douleurs thoraciques, trouble coronarien, électrocardiogramme anormal, œdème, œdème généralisé, bruits anormaux du cœur, ischémie myocardique.

Systèmes nerveux central et périphérique : *Fréquents :* Démarche anormale, ataxie, convulsions, trouble extrapyramidal, paresthésies, vertige. *Rares :* Problèmes de coordination, aphasie, apraxie, accident vasculaire cérébral, coma, dysphonie, hyperkinésie, hyperréflexivité, 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, polype colorectal, diverticulite, ulcère duodénal, dysphagie, œsophagite, ulcère gastrique, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie digestive, gingivite, glossite, hématomène, hernie, hoquet, augmentation de l'appétit, occlusion intestinale, méléna, pancréatite, ulcère gastro-duodénal, trouble rectal, hémorragie rectale, ténésme, caries dentaires, stomatite ulcéreuse.

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

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

Blessures, intoxications et complications thérapeutiques : *Rares* : Chute.

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

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

Troubles locomoteurs: *Fréquents* : Arthralgie, arthrite, lombalgies, fracture osseuse, crampes dans les jambes, douleurs dans les jambes, myalgie, douleurs. *Rares* : Arthropathie, arthrose, trouble osseux, douleur osseuse, bursite, crampes, hernie, malformation articulaire, faiblesse musculaire, ostéoporose, malformation de la colonne vertébrale, raideur, tendinite, trouble tendineux, trouble du disque intervertébral.

Néoplasmes : *Fréquent* : Épithélioma cutané basocellulaire. *Rares* : Cancer de la vessie, cancer, cancer du côlon, cancer du sein (femme), cancer de la peau, adénome non précisé, néoplasme non précisé.

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

Troubles mentaux : *Fréquents* : Agitation, perturbation du comportement, confusion, anxiété, paranoïa délirante, réaction paranoïde, paranoïa. *Rares* : Activité onirique anormale, amnésie, apathie, baisse de la libido, délire, démence, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, problèmes de concentration, augmentation de la libido, névrose, psychose, troubles du sommeil, réaction de stress, idées suicidaires.

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

Appareil reproducteur (femmes et hommes) : *Fréquents* : Troubles de la prostate. *Rares* : Vaginite atrophique, douleurs mammaires (femmes), impuissance, saignements intermenstruels, trouble de l'utérus non précisé, hémorragie vaginale, vaginite.

Mécanismes de résistance : *Fréquents* : Infection, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'appareil urinaire, infection virale. *Rares* : Infection bactérienne, cellulite, cystite, mycose, herpès, zona, candidose, onychomycose, otite moyenne, maladie 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 cutanées : *Fréquents :* Éruption cutanée, affection cutanée, ulcère cutané. *Rares :* Abscès, acné, alopécie, éruption bulleuse, dermatite de contact, dermatite, sécheresse de la peau, eczéma, éruption cutanée érythémateuse, furonculose, prurit génital, hyperkératose, éruption cutanée maculopapuleuse, troubles des ongles, otite externe, éruption cutanée psoriaforme, séborrhée, kyste cutané, décoloration de la peau, desquamation de la peau, hypertrophie cutanée, érythème solaire, urticaire, verrue, irritation cutanée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème, dermatite allergique.

Organes sensoriels : *Rares :* Perte du goût, perturbations gustatives.

Troubles de l'appareil urinaire : *Fréquent :* Hématurie. *Rares :* Insuffisance rénale aiguë, albuminurie, dysurie, trouble de la miction, mictions urgentes, nycturie, polyurie, pyurie, calcul rénal, kyste rénal, anomalie de la fonction rénale, trouble de la vessie non précisé, trouble urétral, rétention urinaire.

Troubles vasculaires (extracardiaques) : *Fréquent :* Trouble vasculaire cérébral. *Rares :* Anévrisme, trouble circulatoire, hémorroïdes, hémorragie cérébrale, ischémie périphérique, phlébite, embolie pulmonaire, thrombophlébite profonde, thrombose, varices, troubles vasculaires.

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

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

Cauchemars

On compte des rapports graves et non graves de cauchemars tant dans le cadre de la pharmacovigilance que durant les essais cliniques sur la rivastigmine. Au cours des essais cliniques contrôlés, 1,2 % des patients traités par la rivastigmine ont rapporté des cauchemars contre 0,2 % des sujets ayant reçu le placebo. Dans certains cas, on ne peut exclure un lien de cause à effet. Dans la majorité des cas, une réduction de la dose de rivastigmine ou l'abandon de ce médicament ont amené un soulagement des symptômes.

Démence associée à la maladie de Parkinson

Au cours de l'étude à double insu contrôlée avec placebo d'une durée de 24 semaines, 541 patients ont été désignés au hasard (suivant une proportion de 2 pour 1) afin de recevoir le médicament ou un placebo. De ce nombre, 73 % des sujets du groupe de traitement actif et 82 % des témoins du groupe placebo ont terminé l'étude (c'est-à-dire qu'ils n'ont pas abandonné le traitement). La durée moyenne du traitement dans le groupe rivastigmine a été de 144 jours (intervalle de 4 à 197 jours).

Dans cette étude, le tableau des effets indésirables de la rivastigmine concordait dans l'ensemble avec celui qui avait été établi dans la maladie d'Alzheimer, sauf en ce qui

concerne la fréquence des tremblements et l'aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson en général, qui ont été plus importantes qu'avec le placebo. Au moment de comparer les taux d'effets indésirables observés dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, il convient de prendre en compte, outre la différence des populations à l'étude, un certain nombre de facteurs, y compris les écarts posologiques inhérents aux protocoles : a) l'intervalle précédant l'augmentation des doses était plus grand dans la maladie de Parkinson (4 semaines dans la maladie de Parkinson comparativement à 1 à 2 semaines dans la maladie d'Alzheimer) et b) les doses définies pour certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer étaient plus faibles (minimum de 1 mg/jour comparativement à un minimum de 3 mg/jour dans la maladie de Parkinson).

Effets indésirables ayant conduit à l'abandon de l'essai

Au cours de l'unique essai contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines mené avec la rivastigmine, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a été de 18,2 % chez les patients traités à raison de 3 à 12 mg/jour comparativement à 11,2 % parmi les témoins du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à un abandon, à savoir ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des patients recevant de la rivastigmine et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo, ont été les nausées (3,6 % pour la rivastigmine vs 0,6 % pour le placebo), les vomissements (1,9 % pour la rivastigmine vs 0,6 % pour le placebo) et les tremblements (1,7 % pour la rivastigmine vs 0,0 % pour le placebo).

Effets indésirables sur le plan clinique les plus fréquents

Les effets indésirables les plus courants - à savoir ceux dont la fréquence est d'au moins 5 % et 2 fois plus élevée que chez les témoins du groupe placebo - s'expliquent facilement par les effets cholinergiques de la rivastigmine. Ils comprennent : nausées, vomissements, tremblements, anorexie et étourdissements.

Le tableau 4 présente une comparaison des effets indésirables courants (fréquence \geq 5 % et 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo) par groupe de traitement au cours de la phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 16) et de la phase d'entretien (semaines 17 à 24).

Tableau 4. Effets indésirables courants (\geq 5 % avec une fréquence 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo) dans l'unique essai contrôlé, au cours des phases d'adaptation posologique et d'entretien[†]

Effets indésirables	Phase d'adaptation 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 %

Effets indésirables	Phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 16)		Phase d'entretien (semaines 17 à 24)	
	Placebo n = 179	Rivastigmine n = 362	Placebo n = 158	Rivastigmine n = 281
Étourdissements	1 %	6 %	0 %	< 1 %
Anorexie	2 %	5 %	1 %	2 %

† Tous les patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude ont été inclus dans les résultats correspondant à la phase d'adaptation posologique. Tous les patients inscrits à la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondant à la phase d'entretien.

Effets indésirables signalés pendant l'essai contrôlé

Les effets mentionnés ont été observés lors d'un essai clinique réalisé sous étroite surveillance dans une population de patients choisie avec soin. En pratique courante ou lors d'autres essais cliniques, la fréquence signalée peut varier, étant donné que les modalités d'utilisation, le mode de déclaration et le genre de patients traités peuvent différer. Dans le tableau 5, on énumère les signes et symptômes apparus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients traités par la rivastigmine (à raison de 3 à 12 mg/jour) dans le cadre de l'unique essai contrôlé par placebo et plus fréquemment dans le groupe rivastigmine que dans le groupe placebo dans le cadre de l'essai contrôlé par placebo. Il n'y avait pas assez de patients qui n'étaient pas de race blanche pour évaluer l'effet de la race sur la fréquence des effets indésirables dans cet essai. De même, il n'y avait pas assez de patients âgés de plus de 85 ans pour évaluer de façon systématique l'effet d'un âge avancé. Les sujets de sexe féminin étaient plus susceptibles de souffrir de nausées, de vomissements, d'une perte d'appétit et d'une perte de poids.

En général, les réactions indésirables ont été moins fréquentes vers la fin de la phase d'entretien du traitement.

Tableau 5. Effets indésirables signalés durant une période de 24 semaines dans le cadre de l'essai clinique contrôlé par placebo chez au moins 2 % des patients recevant de la rivastigmine (de 3 à 12 mg/jour) et avec une fréquence plus élevée que chez les patients du groupe placebo

Effet indésirable selon l'appareil	Étude contrôlée par placebo	
	Placebo (n=179)	Rivastigmine (n=362)
Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables	71	84
Appareil digestif		
Nausées	11	29
Vomissements	2	17
Diarrhée	4	7

Effet indésirable selon l'appareil	Étude contrôlée par placebo	
	Placebo (n=179)	Rivastigmine (n=362)
Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables	71	84
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	1	4
Ptyalisme	0	1
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Chute	6	6
Fatigue	3	4
Asthénie	1	2
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	3	6
Diminution de l'appétit	5	8
Déshydratation	1	2
Système nerveux		
Tremblements	4	10
Étourdissements	1	6
Céphalées	3	4
Somnolence	3	4
Maladie de Parkinson (aggravation)	1	3
Bradykinésie	2	3
Dyskinésie	1	1
Hypokinésie	0	0.3 [†]
Parkinsonisme	1	2
Troubles mentaux		
Anxiété	1	4
Insomnie	2	3
Agitation	2	3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	1	2

† La fréquence d'hypokinésie de 0,3 % observée dans le groupe rivastigmine (essai contrôlé par placebo) n'a pas été arrondie, comparativement aux autres valeurs présentées dans le tableau 6, ce qui aurait laissé croire qu'aucun effet indésirable de ce type n'a été signalé au cours de l'essai, ce qui n'est pas le cas.

Symptômes extrapyramidaux

L'emploi de la rivastigmine, à l'instar d'autres cholinomimétiques, peut engendrer des symptômes extrapyramidaux ou les exacerber. On a observé une aggravation de ces symptômes (incluant la bradykinésie, la dyskinésie et la démarche anormale) ainsi qu'une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des tremblements chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson traités par la rivastigmine. Ces symptômes ont entraîné l'abandon de la rivastigmine dans certains cas (p. ex. 1,7 % des sujets sous rivastigmine ont abandonné le traitement pour cause de tremblements, comparativement à 0 % dans le groupe placebo).

Le tableau 6 indique le nombre et la fréquence des effets indésirables préalablement définis dans le cadre d'un essai clinique contrôlé spécifique mené durant 24 semaines ayant porté sur la rivastigmine chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson comme possiblement représentatifs d'une aggravation des symptômes parkinsoniens. Sont mentionnés dans ce tableau les effets indésirables survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe rivastigmine que dans le groupe placebo; les autres effets préalablement définis sont énumérés à la fin.

Tableau 6. 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 dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une période de 24 semaines[†]

	Essai contrôlé par placebo	
	Placebo n (%)	Rivastigmine n (%)
Total des patients à l'étude	179 (100)	362 (100)
Total des patients ayant ressenti un effet indésirable prédéfini	28 (15,6)	99 (27,3)
Total des patients ayant ressenti un effet indésirable prédéfini [*]	64 (17,7)	19 (10,6)
Tremblements	7 (3,9)	37 (10,2)
Aggravation de la maladie de Parkinson/parkinsonisme	3 (1,7)	20 (5,5)
Bradykinésie	3 (1,7)	9 (2,5)
Chute	11 (6,1) [†]	21 (5,8) [†]
Ptyalisme	0	5 (1,4)
Dyskinésie	1 (0,6)	5 (1,4)
Démarche anormale / perturbée	0	5 (1,4)
Dystonie	1 (0,6)	3 (0,8)
Raideur musculosquelettique	0	3 (0,8)
Trouble extrapyramidal	0	1 (0,3)
Hypokinésie	0	1 (0,3)
Trouble moteur	0	1 (0,3)
Rigidité musculaire	0	1 (0,3)
Frissons	0	1 (0,3)

† Les effets indésirables prédéfinis observés dans le groupe de rivastigmine, mais pas à une fréquence plus élevée que dans le groupe 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 concerne les cas de tremblements rapportés, ils se sont limités, pour environ 90 % d'entre eux, à un seul épisode, et 47,5 % des cas sont survenus moins de 1 semaine après une augmentation de la dose.

L'analyse des données concernant les symptômes extrapyramidaux, fondée sur des sous-populations de patients atteints de maladie de Parkinson légère (stade 1,0 à 2,5 selon Hoehn et Yahr) ou modérée ou grave (stade 3,0 à 5,0 selon Hoehn et Yahr), n'a pas révélé de différence manifeste entre les 2 sous-groupes, sauf en ce qui concerne les points suivants.

- a) Les patients modérément ou gravement atteints traités par la rivastigmine ont été plus nombreux, en pourcentage, à faire l'expérience de symptômes représentatifs d'une aggravation des symptômes parkinsoniens tels que mentionnés au tableau 6 (32 % vs 23 %), en raison principalement de la fréquence des « chutes » (10 % vs 1,6 %, respectivement) et des cas « d'aggravation des symptômes parkinsoniens » (4 % vs 0,5 %); ce scénario n'était pas apparent dans le groupe placebo.
- b) Les patients modérément ou gravement atteints de la maladie de Parkinson aux prises avec des tremblements entre autres effets indésirables ont été moins nombreux que les patients légèrement atteints à pouvoir s'en affranchir durant l'étude (47 % vs 62 %).

Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Aggravation des tremblements et des autres symptômes extrapyramidaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie).

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

Les capsules de rivastigmine ont été administrées à 779 sujets atteints de démence associée à la maladie de Parkinson au cours des essais cliniques effectués dans le monde entier. De ce nombre, 663 ont été traités pendant au moins 3 mois, 253 pendant au moins 6 mois et 313 pendant 1 an.

Les paragraphes qui suivent font état des autres effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 0,3 % atteint de démence associée à la maladie de Parkinson. Ont été exclus les effets déjà mentionnés sous la rubrique *Démence de type Alzheimer* ou ailleurs dans la monographie, les termes de l'OMS trop généraux pour être informatifs, les effets relativement mineurs et les manifestations moins susceptibles d'avoir été causées par le médicament. Les effets sont regroupés par appareil et énumérés suivant les définitions que voici : « effet indésirable fréquent » - effet s'étant manifesté chez au moins 1 personne sur 100 et « effet indésirable rare » - effet s'étant

manifesté chez 1 personne sur 100 à 1 personne sur 1 000. Les effets indésirables présentés ne sont pas forcément imputables à la rivastigmine; dans la plupart des cas, on les a observés suivant une fréquence comparable chez les témoins des groupes placebo au cours des essais contrôlés.

Système cardiovasculaire : *Fréquent* : Douleur thoracique, hypertension. *Rare* : Mort subite d'origine cardiaque.

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

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

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

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

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

Troubles hépatiques et biliaires : *Rares* : Augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase.

Troubles musculosquelettiques : *Fréquents* : 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 urinaire, vessie neurogène.

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

Troubles oculaires : *Rares* : Vision trouble, blépharospasme, conjonctivite, rétinopathie.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Sont mentionnés ci-après d'autres effets indésirables, présentant un lien temporel avec l'administration de rivastigmine, qui ont été rapportés spontanément depuis la

commercialisation du médicament, mais qui ne figurent pas ci-dessus. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision.

Santé mentale : agression, symptômes extrapyramidaux chez des patients atteints de démence de type Alzheimer.

Système cardiovasculaire : maladie du sinus

Foie et voies biliaires : hépatite

Peau et annexes cutanées : syndrome de Stevens-Johnson, cloques, réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité

Une aggravation des réactions cutanées d'hypersensibilité a été rapportée après le passage de la forme transdermique à la forme orale de rivastigmine.

Appareil digestif : vomissements intenses avec rupture de l'œsophage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Emploi avec des anticholinergiques : À cause de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent entraver l'action des médicaments anticholinergiques (p. ex. oxybutynine, toltérodine) et, par conséquent, ne doivent pas être utilisés avec d'autres cholinomimétiques.

Emploi avec des cholinomimétiques et d'autres inhibiteurs de la cholinestérase : Compte tenu de ses effets pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée conjointement avec d'autres cholinomimétiques, vu le risque d'effets additifs menant à une activité cholinergique accrue.

On peut s'attendre à un effet synergique lorsqu'on administre des inhibiteurs de la cholinestérase en concomitance avec de la succinylcholine ou des curarisants similaires, ou avec des agonistes cholinergiques comme le béthanéchol.

Emploi avec des psychotropes : Au cours des essais cliniques contrôlés sur la rivastigmine, peu de patients ont reçu des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants; on en sait donc peu sur l'interaction entre la rivastigmine et ces médicaments.

Anesthésie : Comme la rivastigmine est un inhibiteur de la cholinestérase, il risque d'amplifier la relaxation musculaire qu'entraînent des agents tels que la succinylcholine

au cours d'une anesthésie.

Métoclopramide : Vu le risque d'effets extrapyramidaux additifs, l'emploi concomitant de métoclopramide et de rivastigmine est déconseillé.

Bêtabloquants : L'administration concomitante de divers bêtabloquants (dont l'aténolol) et de rivastigmine a donné lieu à des additifs menant à la bradycardie (laquelle peut se solder par une syncope). De tels effets sont particulièrement susceptibles de survenir avec les bêtabloquants cardiosélectifs, mais ont également été observés chez des patients recevant d'autres types de bêtabloquants.

Effet de la rivastigmine sur le métabolisme d'autres médicaments : Le métabolisme de la rivastigmine prend essentiellement la forme d'une hydrolyse par les estérases. L'effet de la rivastigmine sur la clairance des médicaments métabolisés par le CYP450 n'a pas fait l'objet d'études *in vivo*. Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P450 n'interviennent pour ainsi dire pas dans le métabolisme de la rivastigmine. Cependant, selon les études *in vitro*, aucune interaction pharmacocinétique ne devrait se produire avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes suivantes : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8 et CYP2C19.

La rivastigmine peut inhiber le métabolisme d'autres médicaments soumis à la médiation de la butyrylcholinestérase (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme).

Effet d'autres médicaments sur le métabolisme de la rivastigmine : Les agents intensifiant ou inhibant le métabolisme par le CYP450 ne devraient pas modifier le métabolisme de la rivastigmine. On ne s'est pas livré à des études pharmacocinétiques en bonne et due forme sur le risque d'interactions entre la rivastigmine et des agents d'emploi courant chez les personnes âgées. Cela dit, selon des analyses pharmacocinétiques menées au sein d'un sous-groupe (n = 359; de 6 à 12 mg/jour) de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant pris part aux essais cliniques contrôlés, l'administration de rivastigmine en concomitance avec des médicaments de prescription courante ne modifierait pas les paramètres cinétiques de la rivastigmine et n'amènerait pas un risque accru d'effets indésirables pertinents sur le plan clinique. Toutefois, le pourcentage de sujets recevant des traitements concomitants à long terme s'établissait comme suit : anilides (par exemple, l'acétaminophène) (10 %), antiacides (12 %), antiangineux (6 %), antihistaminiques (2 %), antihypertenseurs (12 %), benzodiazépines (< 1 %), β -bloquants (7 %), inhibiteurs calciques (12 %), glucosides digitaliques (5 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (13 %), hypoglycémiant oraux (3 %), acide salicylique et dérivés (28 %).

Interactions avec d'autres médicaments

Pour évaluer le risque d'interactions entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam et la fluoxétine, on n'a mené que des études à court terme consistant en

l'administration de doses uniques à de jeunes volontaires sains. On n'a pas observé d'effets notables sur le profil pharmacocinétique de ces agents ni sur le métabolisme de la rivastigmine. On n'a pas réalisé de telles études chez les personnes âgées.

Interactions médicament-mode de vie

Interaction avec la nicotine : Lors d'une analyse de pharmacocinétique menée auprès d'une population atteinte de démence de type Alzheimer (n = 75 fumeurs et 549 non-fumeurs), la consommation de nicotine après la prise orale de rivastigmine (à des dose pouvant atteindre 12 mg/jour) a augmenté la clairance du médicament de 23 %.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

- L'augmentation graduelle de la dose chez les patients atteints d'une maladie concomitante grave doit être effectuée avec prudence. Chez les personnes âgées (> 85 ans) de faible poids (surtout les femmes) ou chez les personnes atteintes d'une ou de plusieurs affections concomitantes graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), il est recommandé de commencer le traitement par l'administration de doses moins fréquentes (1,5 mg, une fois par jour) et d'augmenter la posologie moins rapidement que chez les autres adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- *Faible poids corporel :* Les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg pourraient ressentir plus d'effets indésirables et être plus susceptibles d'abandonner le traitement en raison de ces derniers. La prudence est particulièrement de mise au moment d'amener ces patients à la dose d'entretien.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières), l'administration du médicament doit s'effectuer au départ à une plus faible fréquence (1,5 mg, une fois par jour), et l'augmentation de la posologie doit se faire moins rapidement que chez les autres adultes. Il faut faire preuve de prudence lors de l'augmentation de la dose chez les insuffisants rénaux ou hépatiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, l'administration du présent médicament comme de tout autre agent peut nécessiter une certaine forme de surveillance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants).
- Des effets indésirables (p. ex., hypertension et hallucinations dans la démence de type Alzheimer, et aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier des tremblements, dans la démence associée à la maladie de Parkinson) ont été

observés peu après l'augmentation de la dose. Si ces effets peuvent s'estomper par suite d'une réduction de cette dernière, il a fallu, dans certains cas, abandonner le traitement par la rivastigmine.

Dose recommandée et adaptation posologique

Les capsules MINT-RIVASTIGMINE (tartrate hydrogéné de rivastigmine) ne doivent être prescrites que par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la démence, ou après consultation d'un tel spécialiste.

Adultes :

La dose d'entretien habituelle de rivastigmine varie de 6 à 12 mg/jour. Les recommandations qui suivent concernant la progression posologique ont été préparées à partir des données des essais cliniques et ne sont fournies qu'à titre indicatif, puisque la tolérance varie d'un patient à un autre lors de l'augmentation de la dose. La progression posologique amène une hausse de la fréquence des effets indésirables de nature cholinergique associés à la rivastigmine. Ces effets sont plus courants chez la femme (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Démence de type Alzheimer :

La dose de départ habituelle de rivastigmine est de 1,5 mg, 2 fois par jour (soit 3 mg/jour). Si le patient tolère bien cette dose, on peut la porter à 3 mg, 2 fois par jour (soit 6 mg/jour), après un délai d'au moins deux semaines. Toute augmentation au-delà de 6 mg/jour doit être effectuée avec prudence. L'augmentation à 4,5 mg, 2 fois par jour (soit 9 mg/jour), puis à 6 mg, 2 fois par jour (soit 12 mg/jour) ne doit s'effectuer que si la tolérance du patient pour la dose en vigueur est bonne, et ce, après un minimum de deux semaines de traitement à cette dose. La dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg, 2 fois par jour (soit 12 mg/jour).

Démence associée à la maladie de Parkinson :

Dans la démence associée à la maladie de Parkinson, la dose de départ de rivastigmine est de 1,5 mg, 2 fois par jour. Si le patient tolère bien cette dose, on peut la porter à 3 mg, 2 fois par jour, puis à 4,5 mg, 2 fois par jour et à 6 mg, 2 fois par jour après un minimum de 4 semaines de traitement à chacune des doses.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise à l'heure de la prochaine dose. Ne jamais doubler les doses. Après le début du traitement ou lors de la progression posologique, il faut surveiller de près l'apparition possible d'effets indésirables chez le patient. Si des effets indésirables (par exemple, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou perte d'appétit) surviennent pendant le traitement, on doit demander au patient d'interrompre celui-ci pendant plusieurs doses, puis de le reprendre à la même dose ou, si on le juge

nécessaire, à une dose inférieure. Chaque fois qu'on interrompt le traitement durant plus de trois jours, on doit informer le patient de le reprendre à la dose quotidienne la plus faible qui soit (c'est-à-dire 1,5 mg, 2 f.p.j., ou 1,5 mg, 1 f.p.j., selon le jugement du clinicien), puis augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien, tel qu'il est décrit ci-dessus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal). Si les effets indésirables se poursuivent, il faut alors cesser l'administration du médicament.

MINT-RIVASTIGMINE doit être pris avec de la nourriture en deux doses, soit une le matin et l'autre le soir.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes : Les cas de surdosage accidentel n'ont généralement pas entraîné de signes et de symptômes cliniques, et presque tous les patients touchés ont poursuivi leurs traitements par la rivastigmine. Les symptômes d'un surdosage de rivastigmine comprennent nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, étourdissements, tremblements, céphalées, somnolence, bradycardie, confusion, hyperhidrose, hypertension, hallucinations et malaise. Une surdose d'un inhibiteur de la cholinestérase peut déclencher une crise cholinergique qui se caractérise par des nausées intenses, des vomissements, du ptyalisme, de la sudation, une bradycardie, de l'hypotension, de l'hypoventilation, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire progressive peut également survenir et entraîner la mort si les muscles respiratoires sont atteints. On a fait état de réponses atypiques de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque lors de l'administration d'autres cholinomimétiques en concomitance avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate.

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.

Dans un cas attesté de surdosage, les symptômes ci-après se sont manifestés chez une femme de 69 ans qui avait pris une dose de capsules de rivastigmine de 46 mg : vomissements, incontinence, hypertension, ralentissement psychomoteur et évanouissement. La patiente s'est complètement rétablie dans un délai de 24 heures, et seules les mesures thérapeutiques habituelles se sont révélées nécessaires.

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.

Traitement : Comme la rivastigmine (tartrate hydrogéné de rivastigmine) possède une courte demi-vie plasmatique (de 1 à 2 heures environ) et une durée d'action modérée (inhibition de l'acétylcholinestérase pendant 8 à 12 heures), on recommande de

suspendre l'utilisation de la rivastigmine pendant 24 heures en cas de surdosage asymptomatique et d'effectuer un suivi du patient.

Comme dans n'importe quel cas de surdosage, on doit mettre en place des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales. On peut administrer un anticholinergique tertiaire, comme l'atropine, à titre d'antidote en cas de surdose de rivastigmine. On recommande de l'administrer par la voie intraveineuse, sous forme de sulfate, en réglant la dose en fonction de l'effet recherché : injection i.v. initiale de 1,0 à 2,0 mg, puis injections subséquentes réglées en fonction de la réponse du patient. En raison de la courte demi-vie de la rivastigmine, la dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) ne serait pas indiquée en cas de surdosage.

Si le surdosage provoque des nausées et des vomissements intenses, on devrait envisager le recours à un antiémétique. En présence d'autres effets indésirables, un traitement symptomatique doit être instauré au besoin.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les changements pathologiques survenant dans la démence de type Alzheimer touchent les voies cholinergiques neuronales qui partent de la base du prosencéphale et gagnent le cortex cérébral et l'hippocampe. On pense que certaines manifestations cliniques de la démence découlent d'un ralentissement du fonctionnement de ces voies cholinergiques. On suppose que la rivastigmine, inhibiteur de la cholinestérase réversible de type carbamate, facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques par l'intermédiaire de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Si ce mode d'action se révèle exact, l'effet de la rivastigmine pourrait s'atténuer au fur et à mesure que la maladie évolue et que le nombre de neurones cholinergiques fonctionnels diminue.

Rien ne prouve 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. Si on double la dose dans l'éventail posologique recommandé, la biodisponibilité augmente environ trois fois plus que prévu, ce qui témoigne de caractéristiques pharmacocinétiques non linéaires. La biodisponibilité absolue estimée d'une dose de 3 mg chez le sujet jeune et sain est faible (< 35 %). La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la rivastigmine est d'environ une à deux heures, que le sujet soit jeune ou âgé. La clairance plasmatique, qui est fonction de la dose, s'établit à environ 1 L/h/kg chez le sujet jeune et sain ayant reçu 3 mg. Chez l'homme âgé et sain, le taux plasmatique de rivastigmine est environ 30 % plus élevé que chez le sujet jeune (voir Pharmacocinétique, Populations et affections particulières : Âge). L'administration de rivastigmine avec des aliments à de jeunes patients sains a retardé de 90 minutes

l'absorption (T_{max}) du produit, de plus, elle a abaissé la C_{max} et augmenté l' $ASC_{0-\infty}$ d'environ 25 %.

Distribution : La rivastigmine se lie aux protéines plasmatiques à environ 40 % dans un éventail de concentrations allant de 1 à 400 ng/mL. La rivastigmine se répartit de façon égale entre le sang et le plasma et présente un rapport de partage sang-plasma de 0,9 à des concentrations couvrant un éventail thérapeutique de 1 à 400 ng/mL. Son volume de distribution apparent est de 5 ± 3 L/kg. On retrouve la rivastigmine dans le liquide céphalo-rachidien où elle atteint sa concentration maximale en 1 à 4 heures. Le rapport moyen de l' $ASC_{(0-12 \text{ heures})}$ du plasma:liquide céphalo-rachidien se situe à $40 \pm 0,5$ % après l'administration de doses allant de 1 à 6 mg, 2 fois par jour.

Métabolisme : La rivastigmine subit un effet de premier passage et est transformée rapidement et largement, essentiellement par hydrolyse en un métabolite phénolique décarbamylé grâce à l'estérase, y compris l'acétylcholinestérase. Les études précliniques réalisées *in vitro* indiquent que le métabolite phénolique décarbamylé possède environ 10 % de l'activité de la molécule mère. La demi-vie plasmatique de ce métabolite se situe entre 2,5 et 4 heures. On a observé la présence d'autres métabolites, y compris un sulfoconjugué, un sulfoconjugué déméthylé et plusieurs métabolites d'importance négligeable qui n'ont pas encore été identifiés.

Selon les études *in vitro*, aucune interaction pharmacocinétique ne devrait se produire avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes suivantes : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Les résultats des études menées *in vitro* chez l'animal indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P450 n'interviennent pour ainsi dire 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, on a noté une importante inhibition liée à la dose de l'activité de l'AChE et de la BuChE dans le liquide céphalo-rachidien, avec une inhibition moyenne maximale comparable (62 %). Dans le plasma, on remarque en général une inhibition significative de l'activité de la BuChE de 1,5 heure après la prise du médicament jusqu'à un maximum de 8 heures après celle-ci, l'inhibition maximale observée étant de 51 % à la dose de 5 mg, 2 fois par jour. Par conséquent, la rivastigmine pourrait vraisemblablement inhiber le métabolisme d'autres médicaments soumis à la médiation de la butyrylcholinestérase (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

Excrétion : On ne trouve pas la rivastigmine inchangée dans l'urine; la principale voie d'élimination des métabolites est le rein. Après administration d'une dose unique de rivastigmine de 1 ou de 2,5 mg marquée au C^{14} , plus de 90 % de la substance radioactive est excrétée dans l'urine dans un délai de 24 heures (excrétion exprimée en pourcentage de la dose administrée). Environ 7 % du métabolite phénolique décarbamylé se retrouve dans les urines. Les sulfoconjugués représentent environ 40 % de la dose. Moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces. Le

potentiel d'accumulation de la rivastigmine et de son métabolite phénolique décarbamylé chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a pas encore fait l'objet d'une étude systématique, mais les analyses pharmacocinétiques de la population ne laissent pas entrevoir pareil risque.

Populations et affections particulières

Âge : Lors d'un essai, on a évalué l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de la rivastigmine. Cette étude a réuni 24 hommes âgés en bonne santé (âgés de 61 à 71 ans) et 24 hommes plus jeunes en bonne santé (âgés de 19 à 40 ans). Ils ont tous reçu à jeun, par voie orale, une dose unique de rivastigmine de 1,0 mg ou 2,5 mg. Chez les patients ayant reçu la dose de 1 mg, l'éventail des concentrations plasmatiques de rivastigmine était plus étendu et les taux étaient généralement plus élevés chez les hommes âgés. Cet écart était encore plus prononcé chez les sujets ayant reçu la dose plus élevée de 2,5 mg. En effet, dans ce cas, la concentration plasmatique de la rivastigmine était 30 % plus élevée chez les hommes âgés en bonne santé. L'âge n'a pas influé de façon notable sur le taux plasmatique du métabolite phénolique décarbamylé.

Sexe et race : Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée pour étudier l'effet du sexe et de la race sur le sort de la rivastigmine. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique rétrospective donne à penser que le sexe et la race (Noirs, Asiatiques et Blancs) ne modifieront pas la clairance de la rivastigmine.

Insuffisance hépatique : Après l'administration de doses uniques ou multiples (2 f.p.j.) de 3 ou de 6 mg de rivastigmine, la C_{max} de la rivastigmine a été environ de 60 % plus élevée et l'ASC était doublée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, comparativement aux valeurs observées chez des sujets en bonne santé. La clairance orale de la rivastigmine a été d'environ 60 à 65 % moins élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ($n = 7$, score de Child-Pugh de 5-6) et modérée ($n = 3$, score de Child-Pugh de 7 à 9) ($n = 10$, résultat démontré par biopsie) par rapport aux sujets en bonne santé ($n = 10$). Les concentrations plasmatiques du métabolite inactif NAP226-90 (métabolite phénolique décarbamylé) ont été moins élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique que chez les sujets en bonne santé, le rapport de l'ASC des concentrations plasmatiques du métabolite sur l'ASC des concentrations plasmatiques de la molécule mère étant significativement plus faible sur le plan statistique (environ 3 fois moins élevé), ce qui indique que l'ampleur de la biotransformation de la rivastigmine est moindre chez les sujets atteints de maladies hépatiques. Ces modifications sur le plan pharmacocinétique n'ont eu aucun effet sur la fréquence ni sur la gravité des effets indésirables. L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont fait l'objet d'aucune étude (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et affections particulières).

Insuffisance rénale : Lors d'un essai portant sur une dose unique administrée par voie orale (1, 2 et 3 mg) réunissant 8 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (filtration

glomérulaire de 10 à 50 mL/min), la concentration plasmatique maximale moyenne de rivastigmine à la suite de l'administration orale a augmenté de 2,5 fois, et la concentration plasmatique globale (ASC) du métabolite phénolique décarbamylé s'est accrue d'environ 50 % par rapport aux témoins du même âge, de même poids et de même sexe. Toujours dans ce même essai, on n'a noté aucune différence entre la concentration sanguine de rivastigmine obtenue chez les sujets souffrant d'une grave déficience rénale (filtration glomérulaire < 10 mL/min., n = 8) et chez les témoins. On s'explique mal cette divergence. L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale n'ont pas été étudiées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et affections particulières).

Polymorphisme génétique : La pharmacocinétique de la rivastigmine chez les patients présentant une déficience de la butyrylcholinestérase est inconnue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polymorphisme génétique).

Utilisation de la nicotine : L'analyse pharmacocinétique de la population a révélé que l'utilisation de nicotine accroissait 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).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MINT-RIVASTIGMINE (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est présenté sous forme de capsules de gélatine dure contenant soit 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg, ou 6,0 mg de rivastigmine (base).

Les capsules à 1,5 mg sont jaune/jaune, avec l'inscription « RIVA 1.5 mg » en encre noire sur le corps de la capsule.

Les capsules à 3,0 mg sont orange pâle/orange pâle, avec l'inscription « RIVA 3 mg » en encre noire sur le corps de la capsule.

Les capsules à 4,5 mg sont caramel/caramel, avec l'inscription « RIVA 4.5 mg » en encre noire sur le corps de la capsule.

Les capsules à 6,0 mg sont orange pâle/caramel, avec l'inscription « RIVA 6 mg » en encre noire sur le corps de la capsule.

Toutes les teneurs sont disponibles en flacons de 100 capsules et en plaquettes alvéolées de 56 capsules (14 capsules par plaquette et 4 plaquettes par boîte).

Composition of MINT-RIVASTIGMINE:

Capsules : Chaque capsule de gélatine dure renferme 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg de rivastigmine (base). Les ingrédients inactifs sont : Hypromellose 5cP; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline; silice colloïdale anhydre; la capsule de gélatine dure contient : gélatine, dioxyde de titane et oxydes de fer rouge et/ou jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

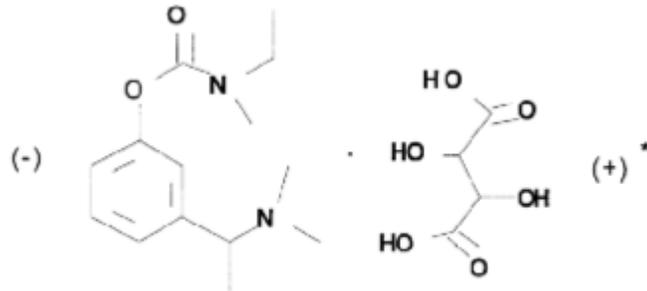
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Tartrate hydrogéné de rivastigmine

Dénomination chimique : (2*R*, 3*R*)-hydrogénotartrate du *N*-éthyl-*N*-méthylcarbamate de (*S*)-3-[1-(diméthylamino)éthyl]phényle également connue sous le nom de (+)-hydrogénotartrate du *N*-éthyl-*N*-méthylcarbamate de (*S*)-3-[1-(diméthylamino)éthyl]phényle. Le signe de pouvoir rotatoire de la base est (-); le signe du pouvoir rotatoire du tartrate hydrogéné (+) est (+).

Formule moléculaire et masse moléculaire : Tartrate hydrogéné de C₁₄H₂₂N₂O₂; 400,42

Formule développée :



* Le signe de pouvoir rotatoire de la base est (-); le signe du pouvoir rotatoire du tartrate hydrogéné (+) est (+).

Propriétés physicochimiques : Description : Fine poudre cristalline blanche ou blanchâtre

Point de fusion : 124,0-128,0 °C

Solubilité : Très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans l'acétonitrile, légèrement soluble dans le n-octanol et très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle.

Valeur de pKa dans une solution tampon (n-octanol/ phosphate) affichant un pH de 7 : 8,85.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude unicentrique pivot, de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes, deux séquences et deux traitements, a été menée en double insu auprès de 23 volontaires sains et non fumeurs, hommes et femmes à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules MINT-RIVASTIGMINE à 6 mg (Mint Pharmaceuticals Inc., Canada) avec celle des capsules Exelon* à 6 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

De plus, une étude unicentrique pivot, de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes, deux séquences et deux traitements, a été menée en double insu auprès de 16 volontaires sains et non fumeurs, hommes et femmes alimentés, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules MINT-RIVASTIGMINE à 6 mg (Mint Pharmaceuticals Inc., Canada) avec celle des capsules Exelon* à 6 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

Les résumés des études de biodisponibilité comparative menées par Mint Pharmaceuticals Inc. sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Résumé des données de biodisponibilité comparative de l'étude à jeun

Rivastigmine [1 x 6 mg (capsule)] À partir de données non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	MINT- RIVASTIGMINE Capsules à 6 mg	Exelon* Capsules à 6 mg [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng.h/mL)	58,59 70,30 (61,23)	60,94 70,63 (52,22)	96,14	88,33 - 104,64
ASC _{inf} (ng.h/mL)	59,74 71,58 (61,13)	62,04 71,88 (52,13)	96,30	88,48 - 104,80
C _{max} (ng/mL)	26,68 28,44 (38,97)	25,88 27,69 (40,21)	103,10	94,43 - 112,56
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,67 -1,50)	1,00 (0,67 -1,75)		
T _{1/2} [€] (h)	1,63 (19,81)	1,61 (18,75)		

[†] Exelon* est fabriqué par Novartis Pharmaceutical Canada Inc. Exelon* a été acheté au Canada.

[§] Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

[€] Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Tableau 8 : Résumé des données de biodisponibilité comparative de l'étude non à jeun

Rivastigmine (1 x 6 mg) À partir de données non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	MINT- RIVASTIGMINE Capsules à 6 mg	Exelon* Capsules à 6 mg [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng.h/mL)	50,09 56,09 (45,33)	47,56 54,40 (48,82)	105,31	96,78 - 114,60
ASC _{inf} (ng.h/mL)	55,44 64,05 (39,12)	54,21 61,29 (41,11)	102,26	93,04 - 112,38
C _{max} (ng/mL)	13,34 14,90 (44,32)	12,54 13,52 (36,70)	106,38	95,25 - 118,81
T _{max} [§] (h)	2,88 (1,25 - 4,00)	2,75 (0,67 - 5,00)		
T _{1/2} [€] (h)	1,77 (19,97)	1,83 (18,52)		

[†] Exelon* est fabriqué par Novartis Pharmaceutical Canada Inc. Exelon* a été acheté au Canada.

[§] Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

[€] Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Démence de type Alzheimer

Caractéristiques démographiques et plan des essais

Les données sur l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement symptomatique des patients présentant une démence légère à modérée de type Alzheimer (diagnostic établi d'après les critères du DSM-IV et du NINCDS, et suivant un score ≥ 10 et ≤ 26 lors du Mini-examen de l'état mental [*Mini Mental State Examination MMSE*]) proviennent de quatre essais cliniques. Il s'agissait d'essais avec répartition aléatoire, menés à double insu avec placebo. L'âge moyen des patients était de 73 ans (sujets âgés 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'un autre groupe racial. Dans ces essais cliniques, on a évalué l'efficacité de la rivastigmine en utilisant les critères suivants : pour le critère d'efficacité primaire, deux mesures ont été utilisées : 1) l'échelle ADAS-Cog (composante cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* - échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer), outil solidement validé d'emploi courant comportant de multiples éléments et permettant d'évaluer des fonctions cognitives touchées par la maladie; 2) l'entrevue

CIBIC Plus (*Clinician Interview Based Impression of Change* qui nécessite l'obtention de renseignements de la part du soignant). L'entrevue CIBIC Plus porte sur quatre grandes sphères fonctionnelles : fonctionnement général, aptitudes cognitives, comportement et activités de la vie quotidienne. En ce qui concerne le critère d'efficacité secondaire, on a 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 visuelle analogue portant sur 29 éléments, est un outil qui sert à évaluer, avec l'aide du soignant, la capacité de participation du patient aux activités de la vie quotidienne.

Résultats d'étude

Les résultats de deux de ces essais, dans lesquels on a suivi un schéma posologique d'entretien souple, sont présentés ici. Les données ci-après ont été obtenues dans la population « en intention de traiter », c'est-à-dire tous les patients répartis de façon aléatoire pour suivre le traitement, qu'ils aient ou non terminé l'étude. Pour les patients qui n'ont pas terminé l'étude, les résultats de la dernière observation effectuée alors qu'ils étaient encore en traitement ont été reportés en aval pour l'évaluation.

ESSAI I (B352, États-Unis, 26 semaines)

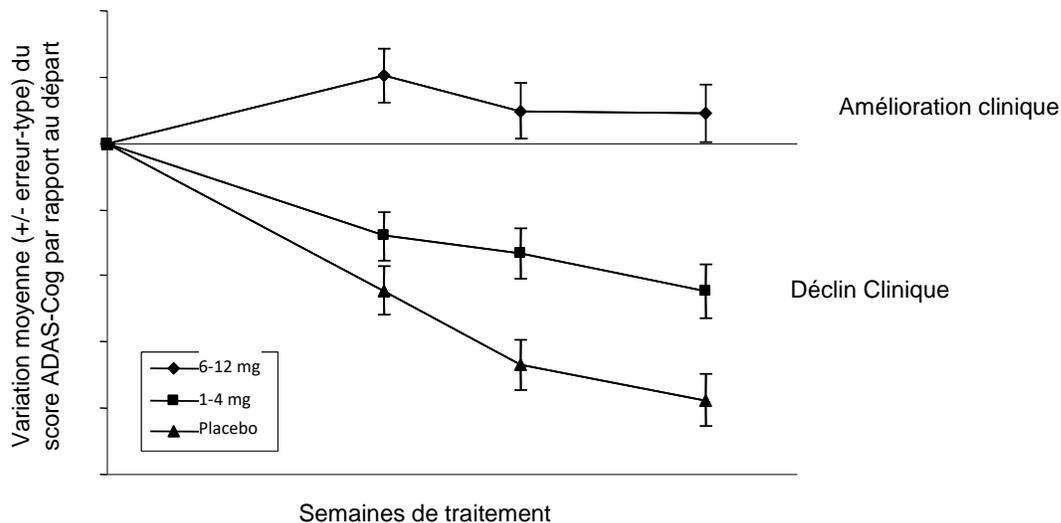
Cet essai de 26 semaines a été réalisé aux États-Unis. Il comportait deux phases, soit une adaptation posologique stricte d'une durée maximale de 12 semaines et un traitement d'entretien de 14 semaines mené au moyen d'une posologie souple. En tout, 699 patients ont été répartis de manière aléatoire et ont reçu une dose quotidienne de rivastigmine de 1 à 4 mg (n = 233) ou de 6 à 12 mg (n = 231) ou un placebo (n = 235). Les patients devaient prendre le médicament 2 fois par jour avec de la nourriture. Une fois parvenus à la 7^e semaine de l'adaptation posologique, les patients recevant de la rivastigmine devaient tolérer la posologie minimale de leur groupe (à savoir, 0,5 mg, 2 fois par jour, ou 3 mg, 2 fois par jour), faute de quoi on mettait fin à leur participation. La progression posologique dans le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour s'est effectuée comme suit : dose de départ de 0,5 mg, 2 fois par jour, avec une augmentation de 0,5 mg, 2 fois par jour, toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la tolérabilité. La progression posologique dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour a été la suivante : dose de départ de 1 mg, 2 fois par jour, suivie d'une augmentation à 1,5 mg, 2 fois par jour au bout de trois jours. Les augmentations subséquentes ont été de 0,5 mg, 2 fois par jour, ou de 0,75 mg, 2 fois par jour, toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la tolérance du patient. Au départ, le score moyen MMSE des patients était de 19,7 et le score moyen sur l'échelle GDS (*Global Deterioration Scale* - échelle de détérioration globale de la maladie) était de 4,0.

Effets d'après l'échelle ADAS-Cog : Les scores ADAS-Cog moyens de départ (moyenne \pm erreur-type) étaient les suivants : 20,88 \pm 0,72 unités pour le groupe placebo; pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour : 22,65 \pm 0,79 unités et pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour : 22,70 \pm 0,84 unités. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 12^e semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo (moyenne \pm erreur-type) était la suivante : 0,82 \pm 0,52 unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour et 3,24 \pm 0,54 unités pour le groupe recevant de 6 à

12 mg/jour. À ce moment, la différence par rapport au placebo n'était statistiquement significative que dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. À la 18^e semaine, toutefois, la variation moyenne par rapport au placebo était significative au sein des deux groupes recevant de la rivastigmine (de 1 à 4 mg/jour : 1,67 ± 0,54 unité; de 6 à 12 mg/jour : 3,83 ± 0,57 unités). Les deux groupes recevant de la rivastigmine présentaient également des différences significatives par rapport au placebo pour ce qui est de la variation moyenne du score ADAS-Cog à la 26^e semaine : (de 1 à 4 mg/jour : 1,66 ± 0,57 unité; de 6 à 12 mg/jour : 4,32 ± 0,60 unités). L'effet net du traitement était plus marqué chez les sujets traités par des doses de 6 à 12 mg/jour. À la fin de la 26^e semaine de traitement, soit aucun signe de détérioration, soit une amélioration ont été observés chez 27 % des sujets du groupe placebo, 35 % des sujets du groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 51 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. La différence observée entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour et le groupe 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 témoins du groupe placebo, 12 % des patients recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 23 % des sujets recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Lors de cette évaluation, on a observé pour cette mesure nominale une différence statistiquement significative par rapport au placebo pour les groupes recevant de 1 à 4 mg/jour et de 6 à 12 mg/jour.

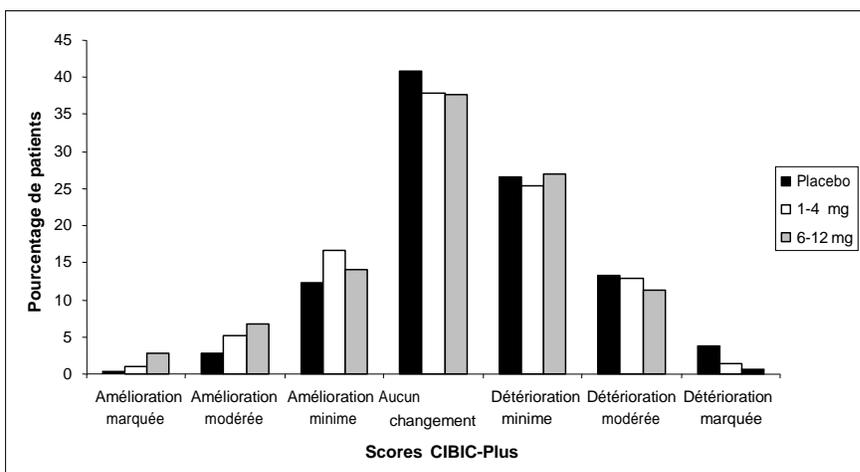
La figure 1 illustre l'évolution, par rapport au départ, des scores ADAS-Cog tout au long des 26 semaines de l'étude dans les 3 groupes de traitement. Après 26 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog était de 1,7 et de 4,3 unités pour les patients ayant reçu de la rivastigmine à raison de 1 à 4 mg et de 6 à 12 mg, respectivement. Les 2 groupes de traitement accusaient une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe placebo, alors que l'intervalle posologique allant de 6 à 12 mg/jour s'est révélé significativement supérieur à l'intervalle de 1 à 4 mg/jour.

Figure 1 : Évolution du score ADAS-Cog par rapport au départ (IDT-RADO)



Effets d'après l'entrevue CIBIC Plus : À la 26^e semaine, l'écart moyen entre les groupes traités et le groupe placebo s'établissait à $0,22 \pm 0,11$ unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour et $0,36 \pm 0,12$ unité pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative, toutefois, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes qui recevaient de la rivastigmine. L'histogramme de la figure 2 montre la distribution de fréquences des scores CIBIC Plus obtenus à la 26^e semaine dans les trois groupes de patients.

Figure 2 : 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. Les scores PDS moyens de départ (moyenne \pm erreur-type) 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/jour de rivastigmine; $52,0 \pm 1,2$ unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. 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/jour, une détérioration de $5,3 \pm 0,7$ unités, alors que le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour a affiché une détérioration minimale de $1,0 \pm 0,8$ unité. La différence entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour et le groupe placebo était statistiquement significative.

ESSAI II (B303, multinational, 26 semaines)

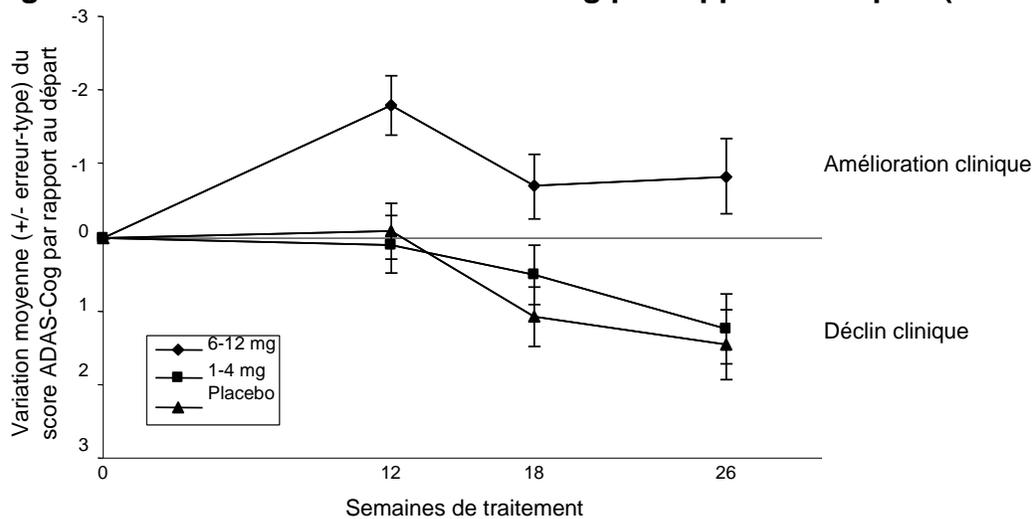
Cet essai de 26 semaines a été réalisé dans de nombreux pays (Autriche, Canada, France, Allemagne, Suisse et États-Unis). Les 725 sujets ont été répartis de manière aléatoire en 3 groupes : placebo : $n = 239$; rivastigmine : de 1 à 4 mg/jour, $n = 243$; rivastigmine : de 6 à 12 mg/jour, $n = 243$. À l'instar de l'essai I, il comportait deux phases, soit une adaptation posologique stricte d'une durée maximale de 12 semaines et un traitement d'entretien mené au moyen d'une posologie souple. Une fois parvenus à la 7^e semaine de l'adaptation posologique, les patients recevant de la rivastigmine devaient

tolérer la posologie minimale de leur groupe (à savoir 0,5 mg, 2 fois par jour, ou 3 mg, 2 fois par jour) faute de quoi on mettait fin à leur participation. Au départ, le score moyen MMSE des patients était de 20, et le score moyen sur l'échelle GDS s'établissait à 4,0.

Effets d'après l'échelle ADAS-Cog : Les scores ADAS-Cog moyens de départ (moyenne \pm erreur-type) 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/jour de rivastigmine et 23,73 \pm 0,84 unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Lors 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 erreur-type) était la suivante dans la population en intention de traiter (ITT) avec report en aval de la dernière observation (RADO) : 0,19 \pm 0,55 unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 1,71 \pm 0,57 unité pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. À ce moment, la différence par rapport au placebo n'était significative que dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. À la 18^e et à la 26^e semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo était pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine de 0,57 \pm 0,59 unité (18^e semaine) et de 0,22 \pm 0,67 unité (26^e semaine), et pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine de 1,77 \pm 0,60 unité (18^e semaine) et de 2,29 \pm 0,69 unités (26^e semaine). Quant à la 12^e semaine, seule la différence entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour 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/jour de rivastigmine et 52 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. À la 26^e semaine, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport à la valeur de départ chez 18 % des sujets du groupe placebo, chez 16 % des sujets du groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et chez 27 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Lors de cette évaluation, on a observé pour ces deux mesures nominales une différence significative entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine et le groupe placebo.

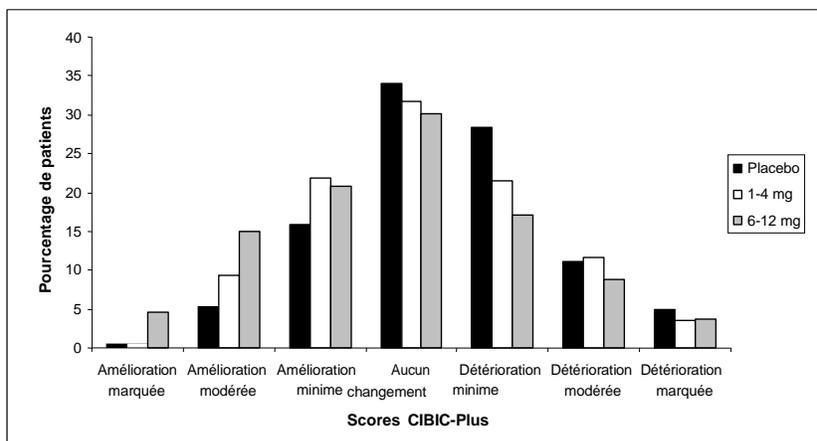
La figure 3 illustre l'évolution, par rapport au départ, des scores ADAS-Cog tout au long des 26 semaines de l'étude dans les 3 groupes de traitement. Après 26 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog était de 0,2 et de 2,3 unités pour les patients ayant reçu de la rivastigmine à raison de 1 à 4 mg et de 6 à 12 mg, respectivement. L'intervalle posologique allant de 6 à 12 mg/jour accusait une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo et à l'intervalle de 1 à 4 mg/jour. La différence entre ce dernier et le placebo n'était cependant pas statistiquement significative.

Figure 3 : Évolution du score ADAS-Cog par rapport au départ (IDT-RADO)



Effets d'après l'entrevue CIBIC Plus : À la 26^e semaine, l'écart moyen entre les groupes traités et le groupe placebo s'établissait à $0,15 \pm 0,14$ unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour et à $0,44 \pm 0,15$ unité pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative seulement pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. L'histogramme de la figure 4 montre la distribution de fréquences des scores CIBIC Plus obtenus 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. Les scores PDS moyens de départ (moyenne \pm erreur-type) étaient les suivants : 54,8 \pm 1,3 unités pour le groupe placebo; 53,8 \pm 1,3 unités pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine; 55,2 \pm 1,2 unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour 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 recevant de 1 à 4 mg/jour, une détérioration de 3,3 \pm 0,9 unités, le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine affichait une amélioration de 0,5 \pm 1,0 unité, ce qui représentait une différence statistiquement significative. Le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour était supérieur, et ce, de façon statistiquement significative, au groupe placebo et au groupe recevant les doses les plus faibles.

Selon les résultats de ces essais cliniques contrôlés, la rivastigmine est plus susceptible d'agir favorablement sur les symptômes à des doses de 6 à 12 mg/jour.

Démence associée à la maladie de Parkinson

La démence qui frappe les patients chez qui le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique est avéré 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 plan de l'essai

L'efficacité de la rivastigmine dans le traitement symptomatique de la démence légère à modérée apparue au moins 2 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 à double insu après répartition aléatoire (dans une proportion de 2 pour 1) de 541 patients destinés à recevoir de la rivastigmine ou 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 due à d'autres affections médicales générales* (code 294.1) du DSM-IV. Comme il a déjà été mentionné, il fallait de plus que la démence se soit installée au moins 2 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 aient écarté toute autre cause possible de démence. Par conséquent, les patients n'avaient pas à afficher un profil distinctif de déficits cognitifs. Au départ, les patients admis à l'étude présentaient un score MMSE \geq 10 et \leq 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 étaient âgés en moyenne de 72,7 ans (éventail de 50 à 91 ans). Quelque 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/jour en doses fractionnées. L'étude, d'une durée de 24 semaines, comportait une phase d'adaptation posologique de 16 semaines, au cours de laquelle la dose était augmentée toutes les 4 semaines jusqu'à l'atteinte de la dose maximale tolérée par le patient, suivie d'une phase d'entretien de 8 semaines. Chez les patients du groupe de traitement actif, la plus forte dose tolérée à l'intérieur de l'intervalle posologique défini a été maintenue.

Mesures d'efficacité

Comme ce fut le cas dans les études menées dans la démence de type Alzheimer, les données ont été recueillies auprès de la population « en intention de traiter » (IDT), c'est-à-dire auprès de tous les patients répartis de façon aléatoire pour suivre le traitement et qui ont reçu au moins une dose de médicament, qu'ils aient ou non terminé l'étude. Pour les 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, on a évalué l'efficacité de la rivastigmine en fonction de 2 paramètres, soit :

- 1) la capacité de la rivastigmine à améliorer la fonction cognitive, d'après le score ADAS-Cog, qui sert à mesurer les domaines cognitifs touchés par la démence de type Alzheimer.
- 2) l'effet clinique global de la rivastigmine d'après 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, s'articulaient autour du *Cognitive Drug Research (CDR) Computerized Assessment System* pour ce qui est de l'évaluation du déficit d'attention et du *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)* pour ce qui est de l'évaluation de l'altération des fonctions d'exécution.

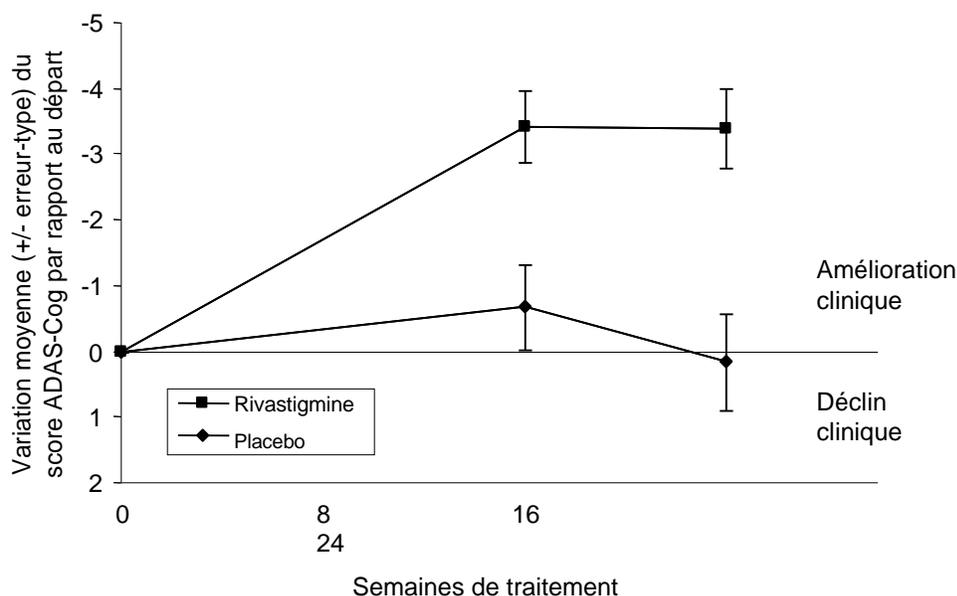
Résultats d'étude

Effets d'après l'échelle ADAS-Cog : Les scores ADAS-Cog moyens de départ (\pm écart-type) étaient les suivants : $24,5 \pm 10,6$ points pour le groupe placebo et $24,0 \pm 10,3$ points pour le groupe rivastigmine. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 16^e semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo était de 2,74 (IC à 95 % 1,42; 4,06; $p < 0,001$) au sein du groupe rivastigmine. 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 (IC à 95 % 2,05; 5,04; $p < 0,001$) chez les patients traités par la

rivastigmine. Cette différence, en faveur de la rivastigmine, était statistiquement significative par rapport au placebo. 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 40 % des patients ayant reçu de la rivastigmine. On a observé pour cette mesure nominale une différence statistiquement significative par rapport au placebo.

La figure 5 illustre l'évolution, par rapport au départ, des scores ADAS-Cog tout au long des 24 semaines de l'étude dans les 2 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 traités par la rivastigmine. Cette différence, en faveur de la rivastigmine, était statistiquement significative.

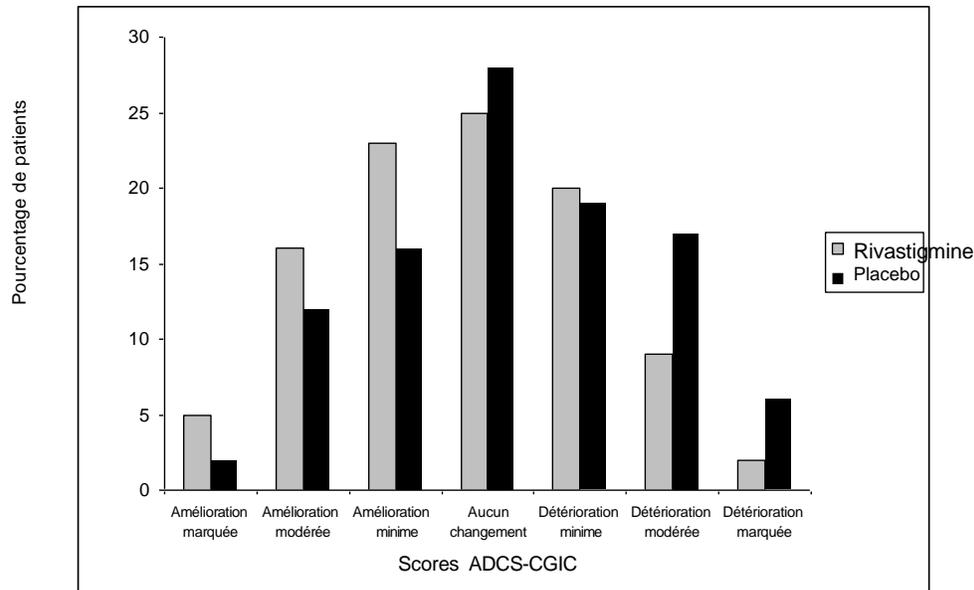
Figure 5 : Évolution du score ADAS-Cog par rapport au départ (IDT-RADO)



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

Selon l'analyse catégorique, les patients traités à l'aide de rivastigmine ont été statistiquement significativement plus nombreux à présenter une amélioration 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 sur l'échelle ADCS-CGIC à 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 allaient dans le sens des résultats relatifs aux 2 paramètres d'efficacité principaux.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Paramètres pharmacodynamiques chez l'animal

La plupart des études pharmacologiques sur la rivastigmine menées *in vitro* et *in vivo* portent essentiellement sur la principale activité du médicament, à savoir l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et l'accumulation d'acétylcholine (ACh) ainsi que les effets cholinergiques.

La rivastigmine a inhibé l'AChE, *in vitro*, dans diverses régions de l'encéphale du rat suivant les valeurs CI_{50} suivantes : cortex : $1,7 \times 10^{-5}$ mol; hippocampe : $1,5 \times 10^{-5}$ mol; corps strié : $2,0 \times 10^{-5}$ mol et protubérance annulaire / bulbe rachidien : $2,0 \times 10^{-5}$ mol.

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*, était inhibée dans plusieurs régions de l'encéphale. L'effet de ces doses uniques de rivastigmine sur l'enzyme était plus prononcé dans l'hippocampe et le cortex que dans le corps strié, la protubérance annulaire et le bulbe rachidien des animaux (CI_{50} : cortex : 0,5 mg/kg, voie orale; hippocampe : 1 mg/kg, voie

orale; corps strié : 1,75 mg/kg, voie orale et protubérance annulaire / bulbe rachidien : 2 mg/kg, voie orale). Toujours chez le rat, la physostigmine administrée par voie sous-cutanée a, pour sa part, inhibé l'AChE avec une égale intensité dans toutes les régions encéphaliques examinées (CI_{50} : 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, à des rats, de doses uniques de rivastigmine par voie orale a également donné lieu à une accumulation accrue d'ACh dans l'encéphale, et celle-ci était plus marquée dans le cortex que dans l'hippocampe et le corps strié.

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

L'administration ininterrompue 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 continue 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.

On a proposé que l'activation de l'onde lente lors de l'EEG 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'EEG de l'hippocampe à une dose-seuil de 75 μ g/kg, tant par voie i.p. que par voie orale. La physostigmine a provoqué des effets semblables à une dose de 75 μ g/kg, administrée par voie i.p.

La rivastigmine, à des doses de 0,01 à 1,5 mg/kg i.v., n'a eu que des effets négligeables sur les paramètres circulatoires chez le chat anesthésié; elle se distingue en cela de la physostigmine (0,01 – 1,71 mg/kg i.v.), qui a eu des effets plus marqués à ce chapitre. À une dose de 0,75 mg/kg i.v., la rivastigmine a entraîné des effets centraux, plus précisément de forts tremblements ou de légères crampes. La physostigmine a provoqué des manifestations comparables à une dose de 0,14 mg/kg i.v.

On a étudié les effets cardiovasculaires de la rivastigmine chez des rats mâles adultes normotendus en état d'éveil. Administrée par voie orale, la rivastigmine (1,88 mg/kg) a occasionné une légère bradycardie (14 %), qui s'est résorbée par suite de l'administration de méthylscopolamine. À une dose plus élevée (5,6 mg/kg, voie orale), la rivastigmine a augmenté la tension artérielle de façon significative (29 %). La scopolamine (1 μ mol/rat) a permis d'entraver cet effet, mais non l'antagoniste périphérique qu'est la n-méthylscopolamine (1 mg/kg i.v.).

On a évalué les effets de la rivastigmine sur les poumons au moyen de cochons d'Inde

ventilés. À des doses de 0,01 à 1 mg/kg i.v., la rivastigmine n'a pas altéré la résistance des voies aériennes. Cependant, un traitement préalable par 0,1 mg/kg i.v. de rivastigmine a amené une intensification du bronchospasme provoqué par l'ACh, et ce, à toutes les doses d'ACh étudiées (soit 3,2 µg/kg, 5,6 µg/kg et 10 µg/kg i.v.).

On a conclu que la rivastigmine était un inhibiteur de l'acétylcholinestérase de type carbamate. Ses principales propriétés précliniques sont les suivantes :

- ratio 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 corticales et hippocampiques du cerveau après l'administration d'une dose unique par voie orale;
- durée d'action prolongée (elle se chiffre en heures); et
- faible activité sur le système cardiovasculaire aux doses actives dans le SNC.

Paramètres pharmacocinétiques chez l'animal

On peut tirer les conclusions ci-après des études visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine chez l'animal :

- 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;
- biodisponibilité augmentant avec la dose, mais de manière non proportionnelle en raison d'un métabolisme de premier passage saturable;
- distribution rapide et étendue de la radioactivité totale dans les tissus des rongeurs;
- métabolisme important chez toutes les espèces étudiées avant excrétion principalement par voie rénale;
- métabolisme similaire sur le plan qualitatif, mais non quantitatif, chez toutes les espèces étudiées *in vivo* et *in vitro* – Principales voies : décarbamylation, conjugaison et N- désalkylation;
- clairance métabolique linéaire, sauf chez le chien;
- absence d'accumulation et d'induction des enzymes hépatiques après l'administration de plusieurs doses par voie orale;
- bonne pénétration encéphalique.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

La DL₅₀ orale a été évaluée, chez la souris, à 5,6 mg/kg (mâles) et à 13,8 mg/kg (femelles); chez le rat, elle est respectivement de 8,1 mg/kg (mâles) et de 13,8 mg/kg (femelles). Ces doses dépassent plus de 20 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, à savoir 12 mg/jour (selon un poids corporel de 50 kg). Les DL₅₀ calculées lors des études toxicologiques figurent au tableau 9.

Tableau 9

Espèce	Souche	Sexe	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	CD-1	M	orale	0,63; 6,25; 31,25	5,6
		F	orale	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	orale	0,63; 6,25; 31,25	8,1
		F	orale	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	orale	0,31; 1,25; 5,0	> 1 et < 5

Les résultats de ces études démontrent que la rivastigmine affiche une toxicité modérée à la suite de l'administration d'une dose à des souris, à des rats et à des chiens, par les voies orale, i.v. et i.p.

Toxicité à long terme

Le tableau 10 fait état des résultats des études toxicologiques à long terme sur la rivastigmine menées chez le rat, la souris, le chien et le singe.

Tableau 10

Espèce	Durée de l'étude	Voie d'administration	Nombre d'animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour)
Souris	8	orale (gav.)	5M, 5F	0; 0,38; 0,78; 1,56; 2,5; 3,13; 6,25
	13	orale (ration	10M, 10F	0; 0,13; 0,5-75,0; 1,5
	104	alim.) orale	70M, 70F	0; 0,25; 0,63; 1,56
Rat	2	orale	10M	0,03; 0,25; 2,50
	2	(gav.) i.v.	15M, 15F	0; 0,5; 2,5
	4	orale	10M, 10F	0; 0,38; 1,5; 3,75
	13	(gav.)	10M	0; 0,13; 0,5-6,0; 1,50
	26	orale	15M, 15F	0; 0,11; 0,45; 1,50
	52+	(gav.)	25M, 25F	0; 0,13; 0,38; 1,13; 1,88
	104	orale	75M, 75F	0; 0,13; 0,38; 1,13

Espèce	Durée de l'étude	Voie d'administration	Nombre d'animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour)
Chien	2	orale	1M, 1F	0,06; 0,63; 2,50-1,88
	2	(gav.) i.v.	2M, 2F	0; 0,09; 0,47
	4	orale	3M, 3F	0; 0,04; 0,38; 2,25-1,88
	4	(gav.)	3M, 3F	0; 0,11; 0,19; 0,26
	26	orale	3M, 3F	0; 0,11; 0,45; 1,58
	52	(gav.)	4M, 4F	0; 0,19; 0,38; 1,56-1,31
Singe	2	orale (gav.)	1M, 1F	1,88 (jours 1-7)
				2,50 (jours 8-10)
				3,75 (jours 11-13)
				6,25 (jour 14)

Souris : Lors d'études multidoses réalisées chez la souris, la dose toxique de rivastigmine s'est établie à 2,5 mg/kg/jour par suite de l'administration par gavage oral. L'administration, dans la ration alimentaire, de doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour a causé la mort d'un animal pendant la 14^e semaine; celui-ci avait été traité à l'aide d'une dose de 75 mg/kg/jour.

Les signes cliniques observés étaient caractéristiques d'une stimulation cholinergique, et on a noté une diminution statistiquement significative du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les animaux recevant des doses de 2,5 mg/kg/jour ou plus. Par ailleurs, lors de l'étude de 13 semaines, on a constaté une baisse de l'activité de la butyrylcholinestérase et de l'acétylcholinestérase dans le plasma au sein du groupe traité par des doses de 0,5 à 75 mg/kg/jour. On a également observé une baisse de l'activité cholinestérasique dans certains tissus (foie, cerveau et muscle psoas) à des doses de 1,5 et de 0,5 à 75 mg/kg/jour.

Rat : Un des animaux ayant reçu une dose de 0,11 mg/kg/jour est mort, 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/jour. Les signes cliniques découlant du traitement et liés à la dose évoquaient une stimulation cholinergique excessive des systèmes nerveux périphérique et central; on les a observés à de faibles doses, soit à partir de 0,11 mg/kg/jour. Une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments a été notée à une dose de 1,13 mg/kg/jour. On a également observé une baisse statistiquement significative des triglycérides à des doses de 1,13, de 1,5, de 1,88 et de 3,75 mg/kg/jour au cours des études de 4 et de 52 semaines, et on établit un lien entre cette diminution et l'administration de rivastigmine. En outre, une baisse significative de l'activité de la butyrylcholinestérase a été constatée lors des études de 15 jours et de 4 semaines chez les animaux recevant des doses de 2,5 et de 3,75 mg/kg/jour; le pH de l'urine a diminué chez les mâles de l'étude de 4 semaines traités par une dose de 3,75 mg/kg/jour, mais cette observation n'est pas considérée

comme véritablement pertinente sur le plan biologique. Lors des études au cours desquelles la substance était administrée par gavage oral, on n'a noté aucun effet sur l'activité de la cholinestérase plasmatique à des doses inférieures à 2,5 mg/kg/jour.

Chien : On a diminué les doses pendant trois études en raison de signes cliniques manifestes. Des morts non prévues et liées au traitement se sont produites dans deux études, à des doses de 1,56 / 1,31 ou de 2,25 / 1,88 mg/kg/jour. Des signes cliniques découlant du traitement et liés à la dose ont été observés à de faibles doses, soit à partir de 0,19 mg/kg/jour; ceux-ci étaient caractéristiques d'une stimulation cholinergique excessive. Des convulsions tonico-cloniques se sont produites chez un mâle (0,38 mg/kg/jour) à une occasion et chez une femelle (1,56 / 1,31 mg/kg/jour) à deux occasions. Par ailleurs, on a noté une diminution statistiquement significative et liée à la dose de l'activité de la butyrylcholinestérase, et ce, à de faibles doses, soit à partir de 0,04 mg/kg/jour. Au cours des études de 4 et de 26 semaines, l'activité cholinestérasique a diminué de manière statistiquement significative dans le foie et le cerveau à des doses de 2,25/1,88 mg/kg/jour, et dans le foie à des doses de 0,45 et de 1,58 mg/kg/jour. On a constaté que les chiens étaient très sensibles à la rivastigmine, particulièrement dans le tube digestif.

Singe : Aucune mort n'est survenue au cours de l'étude menée chez le singe; cependant, 2 animaux seulement ont été traités pendant 2 semaines (tableau 9). On croit avoir décelé une légère réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments. L'activité de la butyrylcholinestérase dans le plasma a diminué de 15 ou de 29 % et de 6 ou de 14 % le 6^e et le 14^e jour, respectivement. Au même moment, l'activité cholinestérasique dans les érythrocytes accusait une baisse de 60 ou de 90 % et de 40 ou de 60 %. On en a conclu que les singes toléraient mieux un traitement de 2 semaines par la rivastigmine que les rats et les chiens.

Tératologie et reproduction

Des études de tératologie réalisées chez des rates et des lapines gravides au moyen de doses orales pouvant atteindre 2,3 mg (sous forme de base)/kg/jour n'ont pas mis en évidence un éventuel potentiel tératogène de la rivastigmine. De même, la rivastigmine n'a pas eu d'effet néfaste sur la fertilité et la capacité de reproduction du rat à des doses pouvant atteindre 1,1 mg (sous forme de base)/kg/jour. La génération F₁ a accusé un léger retard de développement jusqu'à l'accouplement, mais aucune altération tératologique n'a été signalée.

Mutagénicité

La rivastigmine ne s'est pas révélée mutagène lors des épreuves suivantes : test d'Ames, déclenchement de la synthèse réparatrice de l'ADN, test du micronoyau *in vivo* chez la souris et test à l'HGPRT sur les cellules V79 de hamster chinois. La recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans les cellules V79 de 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.

Cancérogénicité

Les études portant sur l'administration orale et topique chez la souris et sur l'administration orale chez le rat n'ont démontré aucune carcinogénicité à la dose maximale tolérée. L'exposition à la rivastigmine et à son principal métabolite a été environ équivalente à l'exposition chez l'être humain aux doses maximales des capsules et des timbres de rivastigmine (12 mg de rivastigmine/70 kg chez l'être humain).

Irritation oculaire

Un liquide à forte teneur de rivastigmine a provoqué une irritation légère, quoique réversible, aux yeux de lapins, ce qui porte à croire que cette substance pourrait irriter les yeux des patients si elle venait en contact avec eux.

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 Gharabawi, 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, à priori, de la gravité de la maladie utilisés dans cette étude.

12. Folstein, 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 Psychiatr 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, B.E., 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 : Pr EXELON[®], capsules de tartrate hydrogéné de rivastigmine (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), Numéro de contrôle de la présentation : 194254; Date de révision : le 20 septembre 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMINT-RIVASTIGMINE

Capsules de tartrate hydrogéné de rivastigmine

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

Les patients et/ou les aidants devraient lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre MINT-RIVASTIGMINE. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les directives de votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MINT-RIVASTIGMINE fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la cholinestérase », utilisés pour le traitement des symptômes des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée ou de démence survenue au moins 2 ans après un diagnostic de maladie de Parkinson. Bien que ces 2 types de démence diffèrent quant aux modifications qu'elles entraînent sur le plan du cerveau et des facultés mentales, on sait que tous deux se caractérisent par des niveaux réduits d'acétylcholine, une substance du cerveau qui semble nécessaire à un bon fonctionnement sur le plan cognitif (mémoire et autres fonctions mentales).

Les symptômes comprennent la perte progressive de la mémoire, l'augmentation de la confusion et les modifications du comportement, lesquels compliquent de plus en plus l'accomplissement des activités quotidiennes.

Ce médicament doit être pris uniquement à la suite du diagnostic de votre maladie, établi en bonne et due forme par votre médecin.

Les effets de ce médicament :

Les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer présentent des taux réduits d'acétylcholine, substance du cerveau qui semble nécessaire à la mémoire et à d'autres fonctions mentales. La rivastigmine inhibe une enzyme (l'acétylcholinestérase) qui décompose l'acétylcholine. Par conséquent, la quantité d'acétylcholine augmente dans le cerveau. La rivastigmine traite les symptômes; elle ne guérit pas la maladie.

Lors d'études cliniques sur la rivastigmine, la plupart des patients aux prises avec la maladie d'Alzheimer ont vu leur mémoire, de même que d'autres fonctions mentales, s'améliorer, ou du moins ne pas se détériorer, comparativement aux patients qui prenaient un placebo (comprimé de sucre) durant une période maximale de 6 mois. Toutefois, la rivastigmine peut mettre jusqu'à 12 semaines à agir, et la réponse au médicament varie selon le patient.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce

médicament :

Si l'une de ces restrictions s'applique à vous, veuillez en informer votre médecin et ne pas prendre MINT-RIVASTIGMINE.

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la rivastigmine ou à l'un des autres ingrédients énumérés dans le présent document (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »).
- Vous avez déjà eu une réaction allergique à tout autre médicament semblable.
- Si vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Si vous avez déjà eu une réaction cutanée allergique à la rivastigmine sous forme de patch qui s'est étendue au-delà de la taille du timbre et/ou une réaction plus grave au point d'application du timbre (comme des cloques, une aggravation de l'inflammation de la peau, de l'enflure) qui ne s'est pas atténuée dans les 48 heures suivant le retrait du timbre transdermique.
- Si vous avez déjà eu une grave éruption cutanée sur de grandes surfaces de votre corps ou des cloques sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales pendant que vous utilisiez les timbres, la solution orale, ou les capsules de rivastigmine.

Vous ne devez prendre MINT-RIVASTIGMINE que s'il vous a été prescrit par un médecin.

L'ingrédient médicinal est :

Le principe actif de MINT-RIVASTIGMINE est le tartrate hydrogéné de rivastigmine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les capsules MINT-RIVASTIGMINE contiennent les substances inactives suivantes : hypromellose 5cP, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre. La tunique de la capsule contient de la gélatine et le l'oxyde de fer rouge et/ou jaune, ainsi que du dioxyde de titane. L'encre pour l'impression est à base d'oxyde de fer rouge.

Les formes posologiques sont :

Capsules : Chaque capsule de gélatine dure contient 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg de rivastigmine sous forme de tartrate hydrogéné de rivastigmine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'un rythme cardiaque irrégulier;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'asthme ou d'une maladie respiratoire grave;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de convulsions (crises d'épilepsie);
- vous avez déjà eu un ulcère d'estomac ou êtes exposé à un risque plus élevé d'ulcère (par exemple, si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou de fortes doses d'acide acétylsalicylique [AAS]);
- vous avez un faible poids corporel (moins de 50 kg);

- vous éprouvez actuellement ou avez déjà éprouvé des difficultés à uriner;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de problèmes au foie ou aux reins;
- vous présentez actuellement ou vous avez déjà présenté une inflammation du pancréas;
- vous êtes enceinte, avez l'intention de concevoir un enfant, ou si vous allaitez;
- vous avez des tremblements;
- il vous arrive de vous évanouir;
- vous présentez des réactions gastro-intestinales, telles que des nausées (maux de cœur) intenses, des vomissements et de la diarrhée. La diarrhée ou les vomissements prolongés peuvent entraîner de la déshydratation (perte d'une trop grande quantité de liquide).

Consultez votre médecin sans tarder si vous présentez une inflammation de la peau, des cloques ou une enflure qui s'aggravent et se propagent.

Votre médecin déterminera si vous pouvez prendre MINT-RIVASTIGMINE et, dans l'affirmative, s'il doit surveiller de près votre état pendant votre traitement.

Puis-je conduire un véhicule ou utiliser une machine quelconque?

Votre médecin vous indiquera si, compte tenu de votre maladie, vous pouvez conduire un véhicule ou utiliser une machine quelconque en toute sécurité. Si vous présentez des étourdissements ou de la somnolence, abstenez-vous de conduire un véhicule automobile, de manœuvrer des machines ou d'entreprendre des activités qui exigent de la vigilance.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez, avez pris récemment ou comptez prendre d'autres médicaments, y compris des produits sans ordonnance et des produits à base d'herbes médicinales (naturels), veuillez en informer votre médecin.

MINT-RIVASTIGMINE ne doit pas être pris avec des médicaments qui exercent les mêmes effets que lui (agents cholinomimétiques) ni avec des médicaments anticholinergiques (p. ex., les médicaments qui soulagent les crampes ou les spasmes d'estomac, les médicaments qu'on utilise pour traiter la maladie de Parkinson ou encore ceux qui préviennent le mal des transports).

MINT-RIVASTIGMINE ne doit pas être pris en même temps que le métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et les vomissements), car leurs effets peuvent s'additionner et causer des réactions indésirables comme une raideur des membres et le tremblement des mains.

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

La prudence s'impose lorsque MINT-RIVASTIGMINE est administré en même temps que des bêtabloquants (médicaments comme l'aténolol qui servent à traiter l'hypertension, l'angine et d'autres troubles cardiaques). Leurs effets peuvent s'additionner

et entraîner une bradycardie (faible fréquence cardiaque) pouvant se traduire par une syncope (évanouissement, perte de connaissance).

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.

MINT-RIVASTIGMINE doit être pris avec de la nourriture.

Avalez les capsules entières avec une boisson, sans les ouvrir ni les croquer.

Dose habituelle :

MINT-RIVASTIGMINE se prend deux fois par jour, le matin au petit déjeuner et le soir au souper. Le fait de prendre MINT-RIVASTIGMINE à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler de prendre votre médicament.

Votre médecin vous indiquera quelle dose de MINT-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 (soit 12 mg/jour).

Pour profiter des bienfaits de ce médicament, vous devez le prendre chaque jour. Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par MINT-RIVASTIGMINE, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

Si vous avez pris plus de médicaments que la dose qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison le plus près ou votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux, même si vous ne présentez aucun symptôme.

- Certaines personnes qui ont accidentellement pris une trop grande quantité de rivastigmine ont souffert de nausées (se sentir malade), de vomissements (être malade) et de diarrhée. La diarrhée ou les vomissements prolongés peuvent entraîner de la déshydratation (perte d'une trop grande quantité de liquide).
- Une hypertension, des hallucinations, un ralentissement des battements du cœur ou des évanouissements peuvent également survenir chez certaines personnes.

Dose oubliée :

Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose de MINT-RIVASTIGMINE, il n'y a pas lieu de vous inquiéter : sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. NE prenez PAS deux doses à la fois.

Ne cessez pas votre traitement par MINT-RIVASTIGMINE ou n'en modifiez pas la dose sans d'abord consulter votre médecin.

Si vous interrompez le traitement par MINT-RIVASTIGMINE durant de trois jours, veuillez NE PAS le reprendre sans avoir communiqué avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MINT-RIVASTIGMINE peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques sur la rivastigmine étaient légers ou modérés.

Les effets secondaires les plus courants (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) étaient les suivants :

- nausées (se sentir malade), vomissements (être malade), diarrhée, malaises gastriques après les repas, douleurs gastriques et perte d'appétit;
- étourdissements, maux de tête, somnolence, assoupissement, tremblements;
- agitation, confusion, cauchemars, anxiété;
- faiblesse, fatigue, sensation générale de malaise;
- transpiration;
- perte de poids.

D'autres effets indésirables fréquemment signalés avec la rivastigmine sont les suivants :

- raideur et difficulté à exécuter des mouvements, mouvements incontrôlables de la bouche, de la langue et des membres, diminution anormale des mouvements musculaires (aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson);
- irritation, rougeur, éruptions cutanées et démangeaisons (réactions cutanées),
- perte d'une trop grande quantité de liquide (déshydratation);
- agitation,
- production trop grande de salive,
- démarche anormale,
- sensation de vertige causée par une baisse de la tension artérielle,
- hausse de la tension artérielle.

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.

Effets secondaires peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1 000):

- troubles du sommeil,
- variation des résultats des analyses sanguines liées à la fonction hépatique,
- chutes accidentelles,
- posture anormale accompagnée d'un manque de maîtrise des mouvements,
- incapacité à se retenir d'uriner (incontinence urinaire).

Effets secondaires très rares (pouvant survenir chez moins de 1 patient sur 10 000) :

- cloques

D'autres effets secondaires associés à la rivastigmine ont été signalés à une fréquence inconnue :

- agressivité,
- troubles cardiaques (rythme cardiaque irrégulier),
- inflammation de la peau, cloques ou enflure qui s'aggravent et se propagent.

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 inconfortables, communiquez immédiatement avec votre médecin. Informez votre médecin si un effet secondaire devient grave ou inconfortable. 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 sans tarder		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux d'urgence immédiats
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Douleur oppressante dans la poitrine (crise cardiaque)			√
	Perte d'une trop grande quantité de liquide (déshydratation)			√
Peu fréquents	Évanouissement		√	
	Dépression		√	
	Perte de la coordination, difficulté à parler et signes de troubles cérébraux (accident vasculaire cérébral)			√
Rares	Douleur thoracique		√	
	Crises ou convulsions (épilepsie)			√
	Éruption cutanée, démangeaisons		√	
Très rares	Ulcère gastrique (estomac) ou duodénal (intestin)		√	
	Sang dans les selles ou les vomissures			√
	Vomissements intenses avec rupture possible de l'œsophage			√
	Infection des voies urinaires		√	
	Douleur intense dans le haut de l'estomac s'accompagnant souvent de nausées et de vomissements (inflammation du pancréas)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux d'urgence immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques / battements rapides, lents ou irréguliers			√
Hallucinations		√	
Formation de cloques sur la peau, dans la bouche, près des yeux et sur les régions génitales			√
Fréquence inconnue	Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines anormalement foncées ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue et perte d'appétit (troubles du foie, y compris hépatite)		√
	Raideur des membres, tremblements des mains, spasmes corporels, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, production excessive de salive, trouble de l'exécution des mouvements (symptômes extrapyramidaux)		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MINT-RIVASTIGMINE veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
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

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant votre état de santé.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.mintpharmaceuticals.com

ou en communiquant avec le promoteur, Mint Pharmaceuticals Inc., au :

1.877.398.9696

Ce dépliant a été rédigé par :

Mint Pharmaceuticals Inc.,
1093 Meyerside Drive, Unit 1
Mississauga, Ontario
L5T 1J6
Canada

Date de révision: le 22 décembre 2016