

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ACT Rivastigmine Patch 5

Timbre transdermique de rivastigmine

Chaque timbre transdermique de 5 cm² contient 9 mg de rivastigmine base;
vitesse de libération in vivo de 4,6 mg/24 h

Pr ACT Rivastigmine Patch 10

Timbre transdermique de rivastigmine

Chaque timbre transdermique de 10 cm² contient 18 mg de rivastigmine base;
vitesse de libération in vivo de 9,5 mg/24 h

Inhibiteur de la cholinestérase

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, ON L5N 6J5

Date de révision :
11 janvier 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 158030, 192175, 201609

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	42
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	54

Pr ACT Rivastigmine Patch 5
Timbre transdermique de rivastigmine

Pr ACT Rivastigmine Patch 10
Timbre transdermique de rivastigmine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Transdermique	ACT Rivastigmine Patch 5 : Chaque timbre transdermique de 5 cm ² contient 9 mg de rivastigmine base; vitesse de libération in vivo de 4,6 mg/24 h ACT Rivastigmine Patch 10 : Chaque timbre transdermique de 10 cm ² contient 18 mg de rivastigmine base; vitesse de libération in vivo de 9,5 mg/24 h	adhésif de copolymère acrylique appliqué sur une couche externe de polymère souple

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACT Rivastigmine Patch (rivastigmine) est indiqué dans le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée.

ACT Rivastigmine Patch n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de 6 mois.

ACT Rivastigmine Patch *ne doit être prescrit que par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer, ou après consultation d'un tel spécialiste.*

Gériatrie (≥ 65 ans) : L'âge ne modifie pas l'exposition à la rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par timbre transdermique de rivastigmine.

Pédiatrie (< 18 ans) : Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce produit chez les enfants. Par conséquent, l'emploi du timbre transdermique ACT Rivastigmine Patch est déconseillé chez les enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la rivastigmine, à d'autres carbamates ou à un des excipients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, Composition et Conditionnement.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique grave, étant donné que l'emploi de la rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez cette population.
- 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a signalé des cas de surdosage de rivastigmine causé par des erreurs de pharmacothérapie et une utilisation inappropriée du timbre transdermique de rivastigmine (p. ex., oubli de retirer le timbre du jour précédent avant d'appliquer un nouveau timbre et application de plusieurs timbres en même temps). Comme dans les cas d'erreurs de pharmacothérapie et de mauvaise utilisation en général, des conséquences graves sur le plan médical, y compris le décès, ont été rapportés lors de l'emploi de timbre transdermique de rivastigmine (*voir la section SURDOSAGE*).

Les symptômes classiques associés à un surdosage ayant été signalés comprennent les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypertension et les hallucinations. Une bradycardie ou une syncope, qui peuvent donner lieu à un malaise ou à des chutes, peuvent également survenir (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament; SURDOSAGE*).

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 ACT Rivastigmine Patch aux patients et aux aidants (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants*).

De façon générale, la fréquence et la gravité des réactions indésirables augmentent parallèlement à la dose, surtout dans les jours qui suivent une modification de cette dernière. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il doit être réinstauré au moyen d'ACT Rivastigmine Patch 5 (rivastigmine).

Comme avec toute autre substance cholinergique, la prudence s'impose au moment de prescrire ACT Rivastigmine Patch 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, Système 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, Appareil digestif);
- 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, Système nerveux);
- ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).
- dont le poids corporel est faible (par exemple, inférieur à 50 kg), car ils pourraient risquer de présenter plus de réactions indésirables et être plus susceptibles de mettre fin à leur traitement.

L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une forme grave de la maladie d'Alzheimer, de démence d'un autre type ou de démence associée à la maladie de Parkinson. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité du timbre transdermique de rivastigmine au sein de ces populations de patients sont inconnues (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament*).

On doit éviter tout contact des yeux avec les doigts après avoir manipulé les timbres transdermiques ACT Rivastigmine Patch.

Anesthésie : Comme le timbre transdermique 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 et la maladie d'Alzheimer peuvent être associés à une importante perte de poids. Dans le cas où une perte pondérale peut être préoccupante sur le plan clinique, il est important de surveiller le poids corporel du patient.

Dans l'essai clinique contrôlé, 3 % des patients traités par timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² ont perdu du poids, comparativement à 5 % des patients traités à l'aide de gélules de rivastigmine à des doses maximales de 6 mg, 2 f.p.j., et à 1 % des sujets sous placebo. Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 7 % de leur poids depuis le début de l'essai était de 8 % (hommes : 5,4 %; femmes : 9,6 %) chez les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² comparativement à 11 % (hommes : 9,9 %; femmes : 11,4 %) chez les patients ayant pris les gélules de rivastigmine à des doses pouvant aller jusqu'à 6 mg, 2 f.p.j., et à 6 % (hommes : 5,0 %; femmes : 6,5 %) chez les patients ayant reçu un 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. Chez ces patients, il convient d'adapter la dose avec soin, de surveiller attentivement la survenue de réactions indésirables (p. ex., nausées ou vomissements excessifs) et d'envisager une réduction de la dose si de telles réactions indésirables se manifestent (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Cardiovasculaire

Compte tenu de leur action pharmacologique, les cholinomimétiques peuvent exercer des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (comme la bradycardie). Cette éventualité peut revêtir une importance particulière chez les personnes qui sont atteintes d'une maladie du sinus ou qui présentent d'autres perturbations de la conduction cardiaque supraventriculaire. Lors des essais cliniques, on a exclu les patients aux prises avec des maladies cardiovasculaires graves. Il faut donc faire preuve de prudence lors du traitement de patients atteints d'une coronaropathie évolutive ou d'une insuffisance cardiaque congestive. Des cas de syncope ont été associés à l'utilisation des gélules de rivastigmine et des timbres transdermiques de rivastigmine. On recommande donc de ne pas utiliser ACT Rivastigmine Patch chez les patients ayant des anomalies de la conduction cardiaque (mis à part le bloc de branche droite), y compris la maladie du sinus, ni chez ceux qui ont présenté des épisodes de syncope inexpliqués.

Gastro-intestinal

L'utilisation d'ACT Rivastigmine Patch à des doses supérieures à celles qui sont recommandées est associée à des effets indésirables de nature gastro-intestinale, tels que des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, une perte d'appétit et une perte pondérale (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Compte tenu de la possibilité de ces effets indésirables, il convient de toujours amorcer le traitement avec ACT Rivastigmine Patch 5. Le passage à ACT Rivastigmine Patch 10, qui fournit la dose d'entretien maximale recommandée, ne doit se faire qu'au bout d'au moins 4 semaines de traitement avec ACT Rivastigmine Patch 5 et seulement si ce dernier a été bien toléré. Si le traitement est interrompu pendant plus de 3 jours, il doit être réinstauré au moyen d'ACT Rivastigmine Patch 5 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 à la suite de l'administration de rivastigmine par voie orale) (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Il convient d'informer les aidants que les nausées et les vomissements, de même que l'anorexie et les pertes de poids, sont très fréquents lorsque les timbres transdermiques ACT Rivastigmine Patch sont utilisés à des doses supérieures à celles qui sont recommandées (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). On doit donc inciter les aidants à surveiller la manifestation de ces effets indésirables et à 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 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 des timbres transdermique 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dans l'essai clinique contrôlé, 7 % des patients traités par timbres transdermique de rivastigmine 10 cm² ont souffert de nausées, comparativement à 23 % des patients qui recevaient les gélules de rivastigmine à des doses pouvant atteindre 6 mg, 2 f.p.j., et à 5 % des sujets sous placebo. Dans le même essai clinique, 6 % des patients traités à l'aide de timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² ont connu des vomissements, comparativement à 17 % des patients qui recevaient les gélules de rivastigmine à raison d'au plus 6 mg, 2 f.p.j., et à 3 % des sujets sous placebo.

La proportion des patients ayant abandonné le traitement pour cause de vomissements s'est établie à 0 % dans le groupe recevant le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm², comparativement à 2 % dans le groupe recevant des gélules de rivastigmine (à des doses maximales de 6 mg, 2 f.p.j.) et à 0 % dans le groupe placebo. Ces vomissements ont été intenses chez 0 % des patients traités à l'aide de timbre transdermique de rivastigmine 10 cm², 1 % des patients qui recevaient les gélules de rivastigmine à raison d'au plus 6 mg, 2 f.p.j. et 0 % des sujets sous placebo. Au cours de cet essai, les nausées et les vomissements ont été plus fréquents chez les patients traités à l'aide des timbres transdermiques libérant la dose la plus forte (timbre transdermique de rivastigmine 20 cm²) que chez ceux qui utilisaient timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² (*voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Diarrhée : Dans l'essai clinique contrôlé, 6 % des patients traités à l'aide de timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² ont souffert de diarrhée, comparativement à 5 % des patients qui prenaient des gélules de rivastigmine à raison d'au plus 6 mg, 2 f.p.j., et à 3 % des sujets sous placebo.

Anorexie et perte d'appétit : Dans l'essai clinique contrôlé, on a noté une perte d'appétit ou une anorexie chez 3 % des patients traités à l'aide de timbre transdermique de rivastigmine 10 cm², 9 % des patients qui prenaient des gélules de rivastigmine à des doses pouvant atteindre 6 mg, 2 f.p.j., et 2 % des sujets sous placebo.

Ulcères gastro-duodénaux 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 doivent 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 études cliniques menées sur timbre transdermique de rivastigmine, on n'a observé aucune augmentation significative de l'incidence des ulcères gastro-duodénaux et des hémorragies digestives par rapport au placebo.

Neurologique

Convulsions : Les cholinomimétiques pourraient exacerber ou 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 timbre transdermique de rivastigmine chez les patients ayant des antécédents de convulsions (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament).

Symptômes extrapyramidaux : La rivastigmine, à l'instar d'autres cholinomimétiques, peut exacerber les symptômes extrapyramidaux. Une intensification des symptômes parkinsoniens, notamment les tremblements, a été observée chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson et qui ont été traités à l'aide des gélules de rivastigmine. Le timbre transdermique de rivastigmine pourrait également entraîner de tels effets indésirables. ACT Rivastigmine Patch n'est pas indiqué pour le traitement de la démence associée à la maladie de Parkinson (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament).

Au cours de l'essai clinique contrôlé mené sur le timbre transdermique de rivastigmine, 1,4 % des patients traités à l'aide de timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² et 0,3 % des patients ayant utilisé le placebo ont manifesté des symptômes extrapyramidaux comme des tremblements, de la bradykinésie, de la dyskinésie et de la rigidité. La plupart de ces patients étaient également traités à l'aide d'agents antipsychotiques.

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 : Une hypersensibilité au point d'application, de l'urticaire, des cloques (y compris la formation de cloques au point d'application et sur tout le corps) et une dermatite de contact allergique ont été observées chez des patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine. Les réactions au point d'application du timbre transdermique de rivastigmine sont habituellement d'intensité légère ou modérée (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*, Irritation de la peau).

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 les sections CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament*). Des cas de réactions cutanées d'hypersensibilité au timbre transdermique de rivastigmine qui se sont aggravées lors du passage à la rivastigmine administrée par voie orale ont été observés après la commercialisation du produit (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament*).

Des réactions cutanées (au point d'application et/ou sur tout le corps) 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 (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament*). On soupçonnera une dermatite de contact allergique si les réactions au point d'application s'étendent au-delà de la taille du timbre, si l'on observe des signes de réaction locale plus intense (p. ex., aggravation de l'érythème, œdème, papules et vésicules) et si les symptômes ne s'atténuent pas dans les 48 heures suivant le retrait du timbre. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Les patients qui présentent des réactions au point d'application évoquant une dermatite de contact allergique au timbre transdermique de rivastigmine et dont l'état requiert un traitement par la rivastigmine pourront 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 du timbre transdermique de rivastigmine, on a signalé une pancréatite aiguë que l'on a considérée comme un effet indésirable du médicament chez 1 patient (0,3 %) qui avait pris des gélules de rivastigmine lors de la phase de l'essai réalisée en double insu et chez 1 patient (0,2 %) ayant été traité à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine pendant la phase de l'essai réalisée au su. Depuis que les gélules de rivastigmine et le timbre transdermique de rivastigmine ont été commercialisés, 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 inexplicée 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 d'ACT Rivastigmine Patch chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de syndrome respiratoire obstructif. On ne dispose d'aucune donnée provenant d'essais cliniques 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

Une fois que les sujets de l'essai clinique contrôlé mené sur le timbre transdermique de rivastigmine ont été sélectionnés, les constantes biologiques n'ont pas été vérifiées de façon systématique.

Pendant un essai clinique ayant porté sur l'utilisation des gélules timbre transdermique de rivastigmine chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson, on a plus fréquemment observé de légères hausses des concentrations sériques d'amylase (>2× les taux normaux) et de lipase (>7× les taux normaux) chez les sujets traités à l'aide des gélules timbre transdermique de rivastigmine que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Ces hausses n'ont eu aucune conséquence sur le plan clinique.

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 d'ACT Rivastigmine Patch remis au patient. On doit demander aux soignants de lire le présent document avant d'administrer ACT Rivastigmine Patch.

Le médecin et/ou le pharmacien doit communiquer les renseignements suivants aux patients qui reçoivent ACT Rivastigmine Patch et à leurs aidants :

1. Importance de l'utilisation appropriée

Les patients ou les aidants doivent être informés de l'importance d'appliquer la bonne dose sur la bonne région du corps. Ils doivent recevoir la directive de retirer le timbre ACT Rivastigmine Patch utilisé avant d'en appliquer un nouveau et de n'appliquer qu'un seul timbre par jour sur une seule région du corps. Pour éviter tout risque de surdosage, le patient ne doit porter qu'un seul timbre par jour (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE*).

Afin de réduire au minimum l'irritation de la peau, le point d'application doit faire l'objet d'une rotation. Le même point ne doit pas être réutilisé avant 14 jours. Les timbres doivent être

remplacés toutes les 24 heures, et le moment de la journée où on procède au remplacement doit être fixe. L'intégration du changement du timbre dans les habitudes quotidiennes, comme au moment du bain ou de la douche, peut faciliter l'observance thérapeutique.

Il faut dire aux patients et aux aidants d'éviter d'exposer longtemps le timbre à une source externe de chaleur (exposition excessive à la lumière du soleil, sauna, solarium).

2. Emploi concomitant de médicaments ayant un effet cholinergique

Les patients ou les aidants doivent savoir qu'il faut éviter de prendre des gélules de rivastigmine ou d'autres médicaments ayant des effets cholinergiques lors de l'utilisation d'ACT Rivastigmine Patch.

3. Réactions indésirables gastro-intestinales

Il faut dire aux patients ou aux aidants que des réactions indésirables gastro-intestinales, telles que des nausées, des vomissements et une diarrhée, peuvent survenir. Il importe de leur demander de surveiller l'apparition de ces réactions indésirables en tout temps, mais tout particulièrement lors de l'amorce du traitement et de l'augmentation de la dose. Si ces réactions indésirables persistent, les patients et les aidants doivent le dire au médecin, car une modification ou une réduction de la dose pourrait être nécessaire.

4. Surveillance du poids des patients

Les patients ou les aidants doivent savoir que l'emploi d'ACT Rivastigmine Patch peut modifier l'appétit ou le poids du patient. Toute perte d'appétit ou diminution du poids doit faire l'objet d'un suivi.

5. Réactions cutanées

On doit informer les patients ou les aidants que des réactions cutanées peuvent survenir n'importe quand durant le traitement par le ACT Rivastigmine Patch. Ces manifestations peuvent aller d'une réaction au point d'application du timbre, habituellement d'intensité légère ou modérée, à une réaction potentiellement plus grave s'étendant au-delà du point d'application (dermatite de contact allergique), voire à tout le corps. On doit aviser les patients ou les aidants de communiquer sans délai avec un médecin en présence d'une réaction cutanée qui s'étend au-delà de la taille du timbre et/ou de signes de réaction locale plus intense (p. ex., aggravation de l'érythème, œdème, papules et vésicules), et si les symptômes ne s'atténuent pas dans les 48 heures suivant le retrait du timbre.

6. Doses oubliées

Si le patient a oublié de prendre une dose du médicament, il faut lui dire d'appliquer immédiatement un nouveau timbre. Le prochain timbre peut être appliqué au moment habituel le jour suivant, après avoir retiré le timbre du jour précédent. Les patients ne doivent pas mettre 2 timbres ACT Rivastigmine Patch pour compenser la dose oubliée. Si l'application du traitement a été oubliée pendant plus de 3 jours de suite, il faut dire au patient ou à l'aidant de recommencer le traitement au moyen d'un timbre renfermant la dose de départ de 4,6 mg/24 heures (ACT Rivastigmine Patch 5). Le passage à la dose supérieure doit être effectué après 4 semaines de traitement (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

7. Mise aux rebuts des timbres usagés

Il faut expliquer aux patients ou aux aidants de plier le timbre en deux après son retrait et de le jeter hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie. On doit aussi leur dire qu'il reste encore du médicament dans le timbre après son utilisation durant 24 heures. Il faut éviter que le timbre entre en contact avec les yeux, et il est important de se laver les mains après avoir manipulé le timbre.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques : Le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez des insuffisants hépatiques (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques). Or, comme l'exposition à la forme orale du médicament est accrue, chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée, il est recommandé de procéder à l'augmentation de la dose de rivastigmine en tenant compte de la tolérabilité individuelle et sous une surveillance étroite des effets indésirables, lesquels pourraient être plus fréquents chez ces patients (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*, Considérations posologiques). ACT Rivastigmine Patch est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, puisqu'il n'a pas fait l'objet d'études chez cette population (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Insuffisants rénaux : Le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez des insuffisants rénaux (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE* Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques). 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 sous une surveillance étroite des effets indésirables, lesquels pourraient être plus fréquents chez ces patients (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*, Considérations posologiques)

Femmes enceintes : L'innocuité de la rivastigmine chez la femme enceinte n'a pas été établie. ACT Rivastigmine Patch ne devrait pas être prescrit à la femme en âge de procréer, sauf si le médecin est d'avis que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Comme on ne sait pas si la rivastigmine passe dans le lait maternel humain, on ne doit pas prescrire ACT Rivastigmine Patch à la femme qui allaite. On a décelé la présence de rivastigmine marquée au ¹⁴C dans le lait maternel de rates gestantes ayant reçu une seule dose de cette substance par voie orale. Chez les rates qui avaient reçu de la rivastigmine par voie orale, les concentrations de cette substance et de ses métabolites dans le lait maternel étaient environ 2 fois plus élevées que dans le plasma.

Pédiatrie (< 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 (> 65 ans) : L'âge ne modifie pas l'exposition à la rivastigmine chez les patients

atteints de la maladie d'Alzheimer traités par le timbre transdermique de rivastigmine.

Maladies concomitantes : L'emploi chez des personnes âgées souffrant d'une ou de plusieurs maladies concomitantes graves n'a pas fait l'objet de vastes études cliniques de phase III ou IV. L'utilisation de la rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies chroniques courantes chez les personnes âgées ne devrait être envisagée qu'après un examen attentif des risques et des bienfaits sous une surveillance étroite des effets indésirables. L'augmentation de la dose devrait se faire avec prudence chez cette catégorie de patients (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

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 des gélules de 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 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 la 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

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours 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 d'intensité légère à modérée

Dans le cadre de l'essai clinique de 24 semaines contrôlé par placebo mené sur le timbre transdermique de rivastigmine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée (score de 10 à 20 au mini-examen de l'état mental (MMSE)), les 1190 patients recrutés ont été traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ou du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm², ou de gélules de rivastigmine, ou ont reçu un placebo. La fréquence globale des effets indésirables observés chez les patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² (rivastigmine) a été plus faible que celle qu'on a observée chez les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² et chez ceux qui avaient reçu les gélules de rivastigmine. Les nausées et les vomissements, soit les effets indésirables les plus courants chez les patients ayant reçu le traitement actif, sont survenus avec une fréquence semblable dans le groupe traité par le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² et dans le groupe ayant pris la rivastigmine en gélules. La fréquence de ces deux réactions indésirables était considérablement plus faible dans le groupe traité par le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² que dans le groupe ayant utilisé le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ou les gélules de rivastigmine.

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

Dans l'ensemble, les effets indésirables ont poussé 11 % des patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm², 10 % des patients ayant utilisé le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm², 9 % des patients ayant pris les gélules de rivastigmine (12 mg/jour), et 6 % des patients ayant reçu un placebo à mettre un terme à leur participation à l'essai contrôlé mené sur le timbre transdermique de rivastigmine. Pendant la phase d'adaptation posologique, 3,6 % des sujets ayant reçu un placebo, 6,8 % des sujets ayant pris les gélules de rivastigmine (12 mg/jour), 9,6 % des sujets ayant utilisé le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² et 7,3 % des sujets traités par le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ont cessé de participer à l'essai pour cause d'effets indésirables. Durant la phase d'entretien, le taux d'abandons motivés par des effets indésirables s'est chiffré à 2,5 % chez les patients ayant reçu un placebo, à 2,0 % chez ceux qui avaient pris les gélules de rivastigmine, à 1,2 % chez ceux qui avaient utilisé le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² et à 3,8 % chez ceux qui avaient été traités par le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm².

Au cours de cet essai, les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement, c'est-à-dire les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ou du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² et plus fréquents qu'avec le placebo, ont été les suivants : nausées, vomissements, anorexie, perte pondérale, asthénie, prurit à l'endroit où le timbre était appliqué, accident vasculaire cérébral, étourdissements, syncope, agitation, anxiété, délire, érythème et prurit. Seuls les nausées et les vomissements se sont soldés par l'abandon du traitement chez plus de 1 % des sujets traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine (nausées : 2 pour le

timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² vs 1 % pour le placebo; vomissements : 2 % pour le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² vs moins de 1 % pour le placebo). Tous les autres effets indésirables ayant motivé le retrait du patient de l'essai sont survenus chez 1 % des sujets traités par les timbres transdermiques de rivastigmine et chez moins de 1 % des sujets ayant reçu le placebo.

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents, c'est-à-dire les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des sujets traités par les timbres transdermiques de rivastigmine et 2 fois plus fréquents qu'avec le placebo, étaient en grande partie prévisibles compte tenu des effets cholinomimétiques de la rivastigmine. Ces effets indésirables sont les nausées, les vomissements et la diarrhée. Ils ont tous été plus fréquents pendant la phase d'adaptation posologique que pendant la phase d'entretien.

Le tableau 1 met en parallèle les effets indésirables courants (fréquence > 5 % et 2 fois plus élevée dans les groupes traités par les timbres transdermiques de rivastigmine 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 1- Effets indésirables courants (fréquence ≥ 5 % et 2 fois plus élevée dans les groupes des timbres transdermiques de rivastigmine que dans le groupe placebo) au cours des phases d'adaptation posologique et d'entretien de l'essai clinique de 24 semaines mené sur l'emploi des timbres transdermiques de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée[†]

Effet indésirable	Phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 16)				Phase d'entretien (semaines 17 à 24)			
	Placebo n=302 (%)	Gélules de rivastigmine ^a n=294 (%)	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² n=291 (%)	timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ^{2b} n=303 (%)	Placebo n=280 (%)	Gélules de rivastigmine 6 mg 2 f.p.j. n=250 (%)	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² n=241 (%)	timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ^{2b} n=263 (%)
Nausées	5	21	7	17	< 1	4	1	6
Vomissements	3	15	6	15	1	3	1	8
Diarrhée	3	5	6	9	< 1	< 1	1	2
Perte de poids	1	5	2	5	0	1	< 1	3
Étourdissements	2	6	2	6	0	2	< 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.

^a Doses maximale : 6 mg, 2 f.p.j.

^b L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ne s'est pas traduite par des bienfaits supplémentaires notables et a été associée à une fréquence d'effets indésirables beaucoup plus grande.

Le tableau 2 présente les effets indésirables (fréquence ≥ 2 % dans les groupes traités par les timbres transdermiques de rivastigmine) observés lors de l'essai clinique de 24 semaines mené sur l'emploi des timbres transdermiques de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Tableau 2-Effets indésirables (fréquence ≥ 2 % dans les groupes des timbres transdermiques de rivastigmine et plus élevée que dans le groupe placebo) observés lors de l'essai clinique de 24 semaines mené sur l'emploi des timbres transdermiques de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

	Placebo n=302	Gélules de rivastigmine 6 mg, 2 f.p.j. n=294	Timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² n=291	Timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ² a n=303
Pourcentage de patients victimes d'effets indésirables	46	63	51	66
Troubles auriculaires et labyrinthiques				
Vertiges	1	1	0	2
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	5	23	7	21
Vomissements	3	17	6	19
Diarrhée	3	5	6	10
Douleurs abdominales	1	1	2	4
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	2	2	1	3
Troubles généraux et touchant le point d'application				
Asthénie	1	6	2	3
Fatigue	1	1	2	2
Infections et infestations				
Infection urinaire	1	1	2	2
Évaluations				
Perte pondérale	1	5	3	8
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Anorexie	1	5	2	4
Perte d'appétit	1	4	1	5
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	2	7	2	7
Céphalées	2	6	3	4
Troubles psychiatriques				
Dépression	1	4	4	4
Insomnie	2	2	1	4
Anxiété	1	2	3	3

^a L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ne s'est pas traduite par des bienfaits supplémentaires notables et a été associée à une fréquence d'effets indésirables beaucoup plus grande.

Réactions au point d'application (irritation de la peau) :

Au cours des essais cliniques, on a évalué les réactions cutanées lors de chaque visite au moyen d'une échelle d'évaluation des irritations de la peau qui rend compte de l'érythème, de l'œdème, de la desquamation, des crevasses, du prurit ainsi que de la douleur, des picotements et de la sensation de brûlure au point d'application. L'érythème, symptôme le plus souvent observé, a disparu en l'espace de 24 heures chez la vaste majorité des patients.

Lors de l'essai de 24 semaines contrôlé par placebo, des cas d'irritation de la peau ont été enregistrés séparément sur l'échelle d'évaluation des irritations de la peau et n'ont pas été signalés comme effets indésirables, sauf s'ils répondaient aux critères d'effet indésirable grave. Au cours de cette étude, l'érythème et le prurit, bénins ou d'intensité légère dans la majorité des cas, ont été les principaux signes ou symptômes d'irritation cutanée, selon l'échelle d'évaluation. Au moins 1 cas d'irritation cutanée jugé sévère a été observé chez $\leq 2,2$ % des patients traités par timbre transdermique de rivastigmine et chez $\leq 1,0$ % des sujets sous placebo. La plupart des réactions cutanées étaient circonscrites au point d'application et se sont soldées par l'abandon du traitement chez seulement 2,4 % des patients sous timbre transdermique de rivastigmine 10 cm².

Les réactions cutanées au point d'application signalées comme effets indésirables, c'est-à-dire répondant aux critères d'effet indésirable grave comprenaient les suivantes : réactions, dermatite, irritation, prurit, érythème et eczéma au point d'application et œdème au point d'application. Les effets indésirables ayant été signalés chez plus d'un patient, quel que soit le traitement, sont résumés au Tableau 3 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées).

Tableau 3. Effets indésirables cutanés (chez > 1 patient, quel que soit le groupe) observés lors de l'essai clinique de 24 semaines mené sur l'emploi des timbres transdermique de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

	Placebo N=302 n (%)	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² N=291 n (%)	timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ² N=303 n (%)
Troubles généraux et touchant le point d'application	12 (4,0)	24 (8,2)	31 (10,2)
Irritation au point d'application	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)
Prurit au point d'application	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (1,0)
Érythème au point d'application	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,3)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	16 (6,3)	20 (6,9)	11 (3,6)

	Placebo N=302 n (%)	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² N=291 n (%)	timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ² N=303 n (%)
Prurit/prurit généralisé	1 (0,3)	4 (1,4)	2 (0,7)
Érythème	1 (0,3)	2 (0,7)	0 (0)
Éruption cutanée	1 (0,3)	3 (1,0)	0 (0)

Au cours d'un essai croisé auquel ont pris part 40 volontaires sains, les timbres transdermiques étaient plus susceptibles de provoquer une irritation cutanée (érythème léger ou modéré) s'ils étaient appliqués sur l'abdomen ou sur la face externe de la cuisse. En revanche, ils étaient moins susceptibles de provoquer une telle irritation s'ils étaient appliqués sur la partie supérieure du bras ou sur la poitrine que s'ils étaient appliqués dans le haut du dos (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption, pour connaître les répercussions du point d'application choisi sur les concentrations plasmatiques de rivastigmine*).

Accident vasculaire cerebral

Dans l'essai clinique de 24 semaines contrôlé par placebo ayant porté sur l'emploi transdermique de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée, la fréquence des accidents vasculaires cérébraux s'est établie à 1,0 % dans le groupe transdermique de rivastigmine 20 cm², à 0,7 % dans le groupe transdermique de rivastigmine 10 cm² et à 0,3 % dans le groupe placebo. Dans les groupes transdermique de rivastigmine 10 cm² et placebo, ces accidents ont été mortels. La fréquence des accidents vasculaires cérébraux était plus faible dans les essais cliniques contrôlés sur les gélules transdermique de rivastigmine menés auprès de la même population de patients.

Autres effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Le timbre transdermique de rivastigmine a été administré à 2348 patients atteints de la maladie d'Alzheimer au cours des essais cliniques menés dans le monde. De ce nombre, 1954 patients ont été traités pendant au moins 12 mois, 1643, pendant au moins 6 mois 24 semaines et 847, pendant au moins 48 semaines.

Des signes et symptômes apparus pendant le traitement lors de 3 essais cliniques contrôlés et de 4 essais ouverts réalisés en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique latine, en Asie 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 du dictionnaire MedDRA; 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 2348 ayant participé aux essais, ont manifesté l'effet indésirable visé pendant le traitement par timbre transdermique de rivastigmine. Toutes les doses ont été regroupées. En général, la fréquence des effets indésirables enregistrés avec le timbre était proportionnelle à la dose.

On a inclus tous les effets signalés chez au moins 1 patient (approximativement 0,1 %); on a toutefois exclu les effets déjà mentionnés dans la monographie, les termes trop généraux pour être informatifs et les manifestations relativement mineures.

Les effets sont regroupés par appareil, système ou organe et énumérés suivant les définitions que voici : *fréquent* — effet s'étant manifesté chez au moins 1 personne sur 100 et *rare* — effet s'étant manifesté chez 1 personne sur 100 à 1 personne sur 1000. Les effets indésirables présentés ne sont pas forcément imputables au timbre transdermique de 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.

Sang et système lymphatique : *Fréquent* : anémie.

Système cardiovasculaire : *Rares* : angor, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, bradycardie, fibrillation auriculaire, syncope, allongement de l'intervalle QT sur les tracés électrocardiographiques, extrasystoles supraventriculaires, infarctus du myocarde, tachycardie, arythmie, bloc auriculoventriculaire.

Oreilles et labyrinthe : *Rare* : acouphène.

Yeux : *Rares* : cataracte, glaucome, vision trouble.

Appareil digestif : *Fréquents* : constipation, gastrite, dyspepsie. *Rares* : reflux gastro-œsophagien, émission de selles sanglantes, ulcère gastro-duodéal, hématomène, pancréatite, ptyalisme.

Organisme entier et point d'application : *Fréquents* : réaction au point d'application, érythème au point d'application, prurit au point d'application. *Rares* : dermatite ou irritation au point d'application, vésicules au point d'application, œdème périphérique, douleur thoracique, eczéma au point d'application, hyperpyrexie, malaise.

Foie et voies biliaires : *Rare* : cholécystite.

Infections et infestations : *Fréquents* : rhinopharyngite, pneumonie. *Rare* : diverticulite.

Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales : *Fréquent* : chute. *Rares* : fracture de la hanche, hématome sous-dural.

Évaluations : *Rares* : augmentation de la concentration sanguine de créatinine kinase, augmentation de la concentration de lipase, augmentation de la concentration sanguine d'analyse, allongement de l'intervalle QT sur les tracés électrocardiographiques.

Métabolisme et nutrition : *Fréquent* : déshydratation. *Rares* : augmentation de la concentration sanguine d'amylase, augmentation de la concentration sanguine de créatine kinase, hyperlipidémie, hypokaliémie, hyponatrémie, augmentation de la concentration de lipase.

Appareil musculosquelettique et tissu conjonctif : *Rares* : arthralgie, spasmes musculaires, myalgie.

Système nerveux : *Fréquent* : tremblements. *Rares* : migraine, parkinsonisme, troubles extrapyramidaux, troubles de la démarche, accident vasculaire cérébral, hémorragie cérébrale, hémorragie cérébelleuse, accident ischémique transitoire, somnolence.

Troubles psychiatriques : *Rares* : Idées délirantes, délire, hallucinations.

Reins et appareil urinaire : *Fréquent* : incontinence urinaire. *Rares* : pollakiurie, hématurie, nycturie, insuffisance rénale.

Appareil reproducteur et glandes mammaires : *Rare* : hyperplasie bénigne de la prostate.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin : *Rares* : dyspnée, bronchospasme, maladie pulmonaire obstructive chronique.

Peau et tissu sous-cutané : *Fréquent* : prurit. *Rares* : érythème, eczéma, dermatite, éruption cutanée érythémateuse, ulcère cutané, hyperhidrose.

Système vasculaire : *Rare* : hypotension, accident vasculaire cérébral.

Autres effets indésirables signalés lors de la prise des gélules ou de la solution orale de rivastigmine

Les effets indésirables suivants ont également été observés au cours des essais cliniques ayant porté sur les rivastigmine gélules : confusion (fréquente), résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (rares), ulcère duodéal (rare).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Timbre transdermique de rivastigmine

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans des déclarations spontanées après la commercialisation du produit et n'ont pas été énumérés précédemment. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer leur fréquence avec précision.

Système cardiovasculaire : maladie du sinus

Organisme entier et point d'application : réaction allergique/hypersensibilité au point d'application

Foie et voies biliaires : anomalies des taux d'enzymes hépatiques, pancréatite, hépatite, insuffisance hépatique

Système nerveux : aggravation de la maladie de Parkinson chez les patients atteints de la maladie qui ont reçu un traitement par timbre transdermique de rivastigmine (*voir la MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), convulsions

Santé mentale : agression, agitation

Peau et tissu sous-cutané : urticaire, cloques (y compris la formation de cloques au point d'application et sur tout le corps) et dermatite allergique, syndrome de Stevens-Johnson, réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité

Système vasculaire : hypertension

On a signalé des cas de surdosage de rivastigmine causé par des erreurs de pharmacothérapie et une utilisation inappropriée du timbre transdermique de rivastigmine (p. ex., oubli de retirer le timbre du jour précédent et application de plusieurs timbres en même temps). Comme dans les cas d'erreurs de pharmacothérapie et de mauvaise utilisation en général, des conséquences graves sur le plan médical, y compris le décès, ont été rapportées lors de l'emploi du timbre transdermique de rivastigmine (*voir la section SURDOSAGE* pour obtenir plus de renseignements).

Les symptômes classiques associés à un surdosage ayant été signalés comprennent les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypertension et les hallucinations. Une bradycardie ou une syncope, qui peuvent donner lieu à un malaise ou à des chutes, peuvent également survenir (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; SURDOSAGE*).

Cauchemars

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

Expérience additionnelle recueillie lors d'études cliniques menées après la commercialisation du produit

Après la commercialisation du produit, des études cliniques contrôlées à double insu d'une durée de 24 semaines ont été menées en Chine et au Japon chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée. Les tableaux d'effets indésirables observés lors de ces études se sont généralement révélés semblables à ceux qu'on avait observés lors des études antérieures. Cependant, chez les patients chinois, la somnolence a été signalée « fréquemment », alors qu'elle avait été « rare » au cours d'études menées précédemment (*voir la section Autres effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Système nerveux*). Chez les patients japonais, l'érythème, l'oedème et le prurit au point d'application, de même que la

dermatite de contact, ont été « très fréquents », alors qu'ils avaient été « fréquents » lors des études antérieures (voir la section Autres effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Organisme entier et point d'application). Par ailleurs, la fréquence des réactions cutanées au point d'application ayant mené à l'abandon du traitement, qui était de $\leq 2,3$ % dans les essais précédents, s'est inscrite entre 4,9 et 8,4 % chez les patients chinois et japonais, respectivement. Les réactions au point d'application ont été pour la plupart d'intensité légère ou modérée dans l'ensemble des essais cliniques.

Gélules Rivastigmine

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 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.

Peau et tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson. cloques.

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 accompagnés d'une rupture de l'œsophage, pancréatite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréas).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude spécifique n'a porté sur les interactions avec le timbre transdermique de rivastigmine (rivastigmine).

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, on doit éviter leur utilisation en concomitance.

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 bétanéchol.

Emploi avec des psychotropes : Au cours des essais cliniques contrôlés sur les gélules de rivastigmine, peu de patients ont reçu des antipsychotiques, 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.

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

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 cytochrome P450 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, CYP2C19 ou CYP2B6. Conséquemment, aucune interaction pharmacocinétique avec des médicaments métabolisés par ces enzymes n'est prévue.

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

Effet d'autres médicaments sur le métabolisme de la rivastigmine : Les agents intensifiant ou inhibant le métabolisme par le cytochrome P450 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 orale de la rivastigmine en concomitance avec certains 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 %), bêtabloquants (7 %), bloqueurs des canaux calciques (12 %), glucosides digitaliques (5 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (13 %), hypoglycémiant oraux (3 %), acide salicylique et dérivés (28 %).

Interactions médicament-médicament

Pour évaluer le risque d'interactions entre la rivastigmine administrée par voie orale 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 significatifs 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 doses pouvant atteindre 12 mg/jour) a augmenté la clairance du médicament de 23 %.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- *Insuffisance hépatique :* L'utilisation de timbres transdermiques de rivastigmine n'a pas été étudiée chez des insuffisants hépatiques. Or, comme l'exposition à la forme orale du médicament est accrue, chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée, il est recommandé de procéder à l'augmentation de la dose de rivastigmine en tenant compte de la tolérabilité individuelle. Les patients atteints d'insuffisance hépatique d'importance clinique pourraient ressentir plus d'effets indésirables. L'adaptation de la dose doit se faire avec précaution chez de tels patients (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).
- *Insuffisance rénale :* L'utilisation de timbres transdermiques de rivastigmine n'a pas été étudiée chez des insuffisants rénaux. L'adaptation de la dose doit se faire avec précaution chez de tels patients (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).
- *Faible poids corporel :* On doit exercer une prudence particulière lorsqu'on adapte la dose chez des patients dont le poids corporel est faible (par exemple, inférieur à 50 kg), parce qu'ils pourraient ressentir plus de réactions indésirables que les autres. Chez ces patients, il convient d'adapter la dose avec soin, de surveiller attentivement la survenue de réactions indésirables (p. ex., nausées ou vomissements excessifs) et d'envisager une réduction de la dose si de telles réactions indésirables se manifestent.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'augmentation de la dose chez les patients présentant de graves affections concomitantes.
- Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, l'administration appropriée et sûre du présent médicament comme de tout autre agent peut nécessiter une certaine forme de surveillance (*voir la section 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. Ces effets peuvent s'estomper par suite d'une réduction de cette dernière.
- Lorsqu'ils sont soumis à l'action de la chaleur, certains médicaments administrés à l'aide de timbres transdermiques peuvent pénétrer davantage dans la peau, ce qui peut amplifier l'exposition des patients aux médicaments en question. L'endroit où un timbre transdermique est appliqué ne devrait donc pas être exposé à une source externe de chaleur, ni entrer en contact direct avec une source externe de chaleur, comme une exposition solaire intensive, les lampes à rayons infrarouges, les coussins chauffants, les saunas, les bains à remous, etc. Cette amplification pourrait aussi survenir chez les patients fiévreux. Il faut donc recommander aux patients et aux aidants d'éviter d'exposer la région du corps où est apposé le ACT Rivastigmine Patch à une source externe de chaleur.

Posologie recommandée et modification posologique

ACT Rivastigmine Patch (rivastigmine) *ne doit être prescrit que par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer, ou après consultation d'un tel spécialiste.*

Timbre transdermique	Dose de charge de rivastigmine base [†]	Taux de libération in vivo de la rivastigmine base sur 24 h [‡]
ACT Rivastigmine Patch 5	9 mg	4,6 mg
ACT Rivastigmine Patch 10	18 mg	9,5 mg

[†] Contenu médicamenteux du timbre

[‡] Quantité de médicament libérée au cours des 24 h suivant l'application du timbre

Dose initiale : Le traitement s'amorce par l'application d'ACT Rivastigmine Patch 5, 1 fois par jour. Le timbre doit être remplacé toutes les 24 heures.

Adaptation posologique : Augmenter la dose quotidienne en passant à un timbre plus fortement dosé. N'augmenter la dose recommandée qu'après avoir utilisé la dose précédente pendant au moins 4 semaines, et seulement si la dose précédente était bien tolérée. Poursuivre l'utilisation de la dose recommandée d'ACT Rivastigmine Patch 10 tant et aussi longtemps qu'elle se révèle bénéfique pour le patient sur le plan thérapeutique. L'utilisation de doses plus fortes ne se traduit pas par des bienfaits additionnels et elle est associée à une hausse importante de la fréquence des effets indésirables (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

Il faut réévaluer les bienfaits cliniques que procure la rivastigmine de façon régulière, et envisager de cesser le traitement lorsque la dose optimale ne procure plus d'effet thérapeutique manifeste.

Interruption du traitement

Si le patient ressent des effets indésirables de nature gastro-intestinale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de ces derniers. Le traitement peut ensuite être repris à la même dose, sauf s'il a été interrompu pendant plus de 3 jours. Dans un tel cas, le traitement doit être réinstauré au moyen d'ACT Rivastigmine Patch 5.

Si les effets indésirables persistent à la reprise du traitement, réduire momentanément la dose en administrant ACT Rivastigmine Patch 5.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les insuffisants rénaux.

Passage des gélules ou de la solution orale au timbre transdermique :

Les patients traités à l'aide des gélules ou de la solution orale de rivastigmine peuvent passer aux timbres transdermiques de rivastigmine en vertu des modalités suivantes :

- les patients qui prennent la rivastigmine à raison de moins de 3 mg 2 f.p.j. (moins de 6 mg/jour) par voie orale peuvent passer au timbre transdermique de rivastigmine 5;
- les patients qui prennent la rivastigmine à raison de 3 à 6 mg 2 f.p.j. (de 6 à 12 mg/jour) par voie orale peuvent passer directement au timbre transdermique de rivastigmine 10.

On recommande d'appliquer un premier timbre le jour suivant l'administration de la dernière dose par voie orale.

Dose oubliée

Il faut prendre la dose oubliée sur-le-champ ou attendre l'heure de la prochaine; ne jamais doubler la dose. 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. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, le réinstaurer au moyen d'ACT Rivastigmine Patch 5. Si les effets indésirables se poursuivent, il faut alors cesser l'administration du médicament (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Administration

ACT Rivastigmine Patch doit être appliqué chaque jour sur une peau propre, sèche, dénuée de poils, intacte et saine, dans la partie supérieure ou inférieure du dos, sur la partie supérieure du bras ou encore sur la poitrine, là où il ne risque pas d'être décollé par des vêtements serrés. Il a été démontré que l'application du timbre à d'autres endroits, comme l'abdomen et les cuisses, entraîne une diminution de la biodisponibilité de la rivastigmine et irrite davantage la peau (*voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et EFFETS INDÉSIRABLES, Irritation de la peau*). Le même point d'application ne devrait toutefois pas être réutilisé dans un délai de 14 jours.

Directives d'administration importantes

Les patients et les aidants doivent être informés des consignes (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* Conseils destinés aux patients et aux aidants; et *la Partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*).

- On ne peut porter qu'un timbre à la fois (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et *SURDOSAGE*, Symptômes).
- Remplacer le timbre par un nouveau après 24 heures en prenant soin d'enlever le premier avant d'appliquer le second.
- La peau où l'on applique le timbre ne doit pas présenter de rougeur, d'irritation ni de coupure. Il est recommandé de changer de point d'application chaque jour pour éviter tout risque d'irritation, bien que le timbre puisse être appliqué successivement dans une même région anatomique (p. ex. à un autre emplacement sur le même bras).
- Appuyer fermement avec le plat de la main sur toute la surface du timbre pendant une trentaine de secondes, jusqu'à ce qu'on soit sûr que le pourtour adhère bien.
- Si le timbre tombe, on doit en appliquer un nouveau pour le reste de la journée et le remplacer à la même heure que d'habitude le lendemain.
- ACT Rivastigmine Patch convient à la vie de tous les jours. Il résiste aux températures chaudes ainsi qu'à la douche et au bain sans perdre de son adhérence, mais il est plus prudent de s'assurer qu'il reste bien collé. Veiller également à l'appliquer sur une peau qui n'est pas mouillée ni même humide afin de garantir une adhérence adéquate.
- Le timbre ne doit pas être exposé à des sources de chaleur externes (p. ex., rayons du soleil intenses, sauna, solarium) durant de longues périodes.
- Ne pas découper le timbre en morceaux.
- Se laver les mains à l'eau savonneuse après avoir retiré le timbre. En cas de contact avec les yeux ou de rougeur des yeux après la manipulation du timbre, rincer immédiatement à grande eau et consulter un médecin si les symptômes ne se résorbent pas.

Incompatibilités : Pour ne pas compromettre les propriétés adhésives du timbre, éviter de l'appliquer sur une peau récemment enduite de crème, de lotion ou de poudre.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez 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 continué à prendre la rivastigmine. Les symptômes d'un surdosage de rivastigmine comprennent nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, étourdissements, tremblements, céphalées, somnolence, bradycardie, état confusionnel, l'hyperhidrosis, l'hypertension, des hallucinations et des malaises. 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, une dépression ventilatoire, 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.

Comme on sait que les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer un effet vagotonique sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir.

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 gélules 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.

D'après un cas documenté d'erreur de pharmacothérapie ayant entraîné un surdosage du timbre transdermique de rivastigmine, un homme de 87 ans recevant une dose d'entretien de 1 timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² (9,5 mg/24 h) par jour s'est vu administrer par erreur 6 timbres par jour pendant 2 jours consécutifs. Le patient a présenté des vomissements, une chute et une hyperhidrose et a été hospitalisé au 2^e jour. Au moment de son hospitalisation, son taux de créatinine était élevé (149 µmol/L; normale : 70-115 µmol/L) et il présentait des signes d'infection urinaire. On a procédé au retrait de tous les timbres et entrepris un traitement par la ciprofloxacine. Par la suite, le patient a présenté une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'anurie; il est décédé environ 14 jours après son entrée à l'hôpital. Le déclarant a présumé que le surdosage a contribué à la déshydratation et à l'insuffisance rénale dont a souffert le patient. Le déclarant n'a pas fourni de résultats d'autopsie.

Chez les animaux, on a observé divers signes de toxicité liés à la dose : larmolement, ptyalisme, vomissements, diminution de l'activité locomotrice, ataxie, contractions musculaires, tremblements et convulsions cloniques.

Un surdosage de timbre transdermique de rivastigmine causé par une mauvaise utilisation ou des erreurs de pharmacothérapie (application de plusieurs timbres en même temps) a été rapporté après la commercialisation du produit (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament). Les symptômes classiques ayant été signalés dans de tels cas étaient similaires à ceux observés dans les cas de surdosage des préparations de rivastigmine administrées par voie orale.

Traitement : Comme la demi-vie plasmatique de la rivastigmine est d'environ 3,4 heures après l'application du timbre et que l'inhibition de l'acétylcholinestérase dure environ 9 heures, on recommande de retirer immédiatement le timbre en cas de surdosage asymptomatique et d'attendre 24 heures avant d'en appliquer un nouveau.

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.

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 d'élimination plasmatique de la rivastigmine après l'application du timbre, la dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) ne serait pas indiquée en cas de surdosage.

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.

Pharmacodynamique

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 céphalorachidien, 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. La rivastigmine pourrait donc inhiber l'action de la butyrylcholinestérase dans la biotransformation d'autres médicaments (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu*).

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la rivastigmine contenue dans le dispositif transdermique est lente. Après la première dose, les concentrations plasmatiques de rivastigmine ne sont décelables qu'au terme de 0,5 à 1 heure. Elles augmentent ensuite graduellement et atteignent normalement

presque les valeurs maximales (C_{\max}) après 8 heures, bien que celles-ci ne soient souvent atteintes que plus tard (après 10 à 16 heures).

Les concentrations plasmatiques diminuent par la suite lentement jusqu'à la fin de la période d'application de 24 heures. Lors de l'administration de doses multiples (comme c'est le cas à l'état d'équilibre), les concentrations plasmatiques diminuent d'abord doucement une fois le timbre précédent remplacé par un nouveau, et ce, pendant une quarantaine de minutes en moyenne, le temps que la vitesse d'absorption de la rivastigmine contenue dans le nouveau timbre surpasse la vitesse d'élimination. Elles augmentent ensuite jusqu'à atteindre de nouveau un pic après quelque 8 heures. À l'état d'équilibre, les concentrations minimales se situent à environ 50 % des concentrations maximales, alors qu'après administration orale, elles tombent pratiquement à 0 entre les doses (voir les figures 1 et 2).

Bien que cela soit moins évident qu'avec la forme orale, les paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine sont non linéaires, l'exposition (C_{\max} et ASC) augmentant plus que proportionnellement à la dose par un facteur de 2,6 lors du passage du timbre transdermique de rivastigmine 5 cm² au timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² et par un facteur de 4,9 lors du passage du timbre transdermique de rivastigmine 5 à timbre transdermique de rivastigmine 15[†].

L'indice de fluctuation (IF), qui rend compte de l'écart relatif entre les concentrations maximales et les concentrations minimales [$(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{moy}}$], s'inscrivait entre 0,58 et 0,77, c'est-à-dire nettement moindre qu'avec la forme orale (IF = 3,96 à 6,24). La libération de la rivastigmine est donc plus constante avec le timbre transdermique. Selon la modélisation compartimentale, l'exposition à la rivastigmine avec le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² est à peu près équivalente à celle qu'on obtient avec une dose orale d'environ 6 mg, 2 fois par jour (12 mg/jour).

Figure 1: Concentrations plasmatiques de rivastigmine par suite de l'application d'un timbre transdermique sur 24 heures

[†] Non commercialisé par Actavis Pharma Canada.

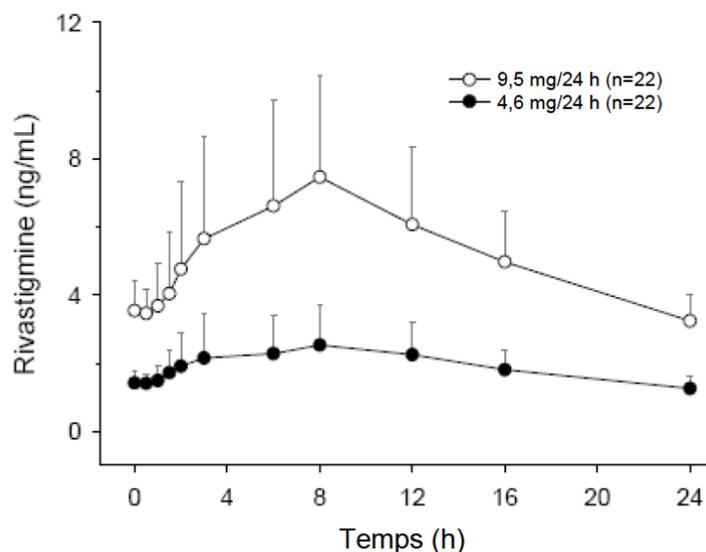
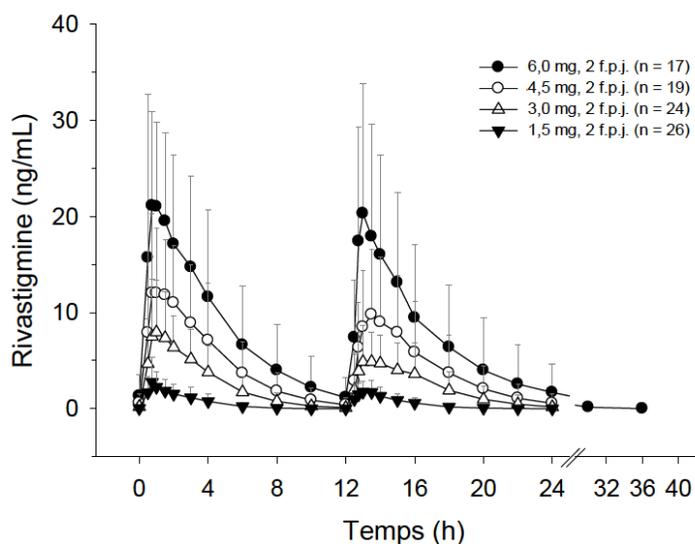


Figure 2: Concentrations plasmatiques de rivastigmine par suite de l'administration orale de gélules (2 fois par jour)



Lors d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique et visant à comparer directement la voie transdermique (timbre de 10 cm²) à la voie orale (3 mg), la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine (normalisée en fonction de la dose par kilogramme de poids corporel) a été de 43 % (C_{max}) et de 49 % (ASC_{0-24h}) avec le timbre comparativement à 74 % et à 103 %, respectivement, avec les gélules. Elle a aussi été plus faible avec le timbre qu'avec les gélules orales dans une étude à l'état d'équilibre menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant reçu des doses répétées. Elle a atteint au plus 45 % (C_{max}) et 43 % (ASC_{0-24h}) avec le timbre, comparativement à 71 % et à 73 %, respectivement, avec la forme orale.

On a constaté un lien entre l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (rivastigmine et son métabolite NAP226-90) et le poids corporel chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, si l'on compare avec un patient pesant 65 kg, les concentrations de rivastigmine à l'état d'équilibre seraient environ 2 fois plus élevées chez un patient pesant 35 kg, alors qu'elles seraient réduites d'environ la moitié chez un patient pesant 100 kg. L'effet du poids corporel sur l'exposition au médicament laisse entrevoir la nécessité d'accorder une attention particulière aux patients de très faible poids durant la période d'augmentation de la dose (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Le dispositif transdermique libère environ 50 % de la charge médicamenteuse en 24 heures, assurant une libération adéquate de la rivastigmine.

L'exposition (ASC_{∞}) à la rivastigmine (et au métabolite NAP266-90) atteint son maximum lorsque le timbre est appliqué dans la partie supérieure du dos, sur la poitrine ou sur la partie supérieure du bras. L'application du timbre peut aussi se faire sur l'abdomen ou la cuisse, si les 3 points précédents ne sont pas accessibles, sauf que le praticien doit être conscient que l'exposition plasmatique à la rivastigmine sera alors réduite d'environ 20 à 30 % (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Irritation de la peau, pour connaître le lien entre le point d'application choisi et l'irritation de la peau*).

On n'a pas observé d'accumulation significative de la rivastigmine ni du métabolite NAP226-90 dans le plasma de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Distribution : La rivastigmine se lie dans une faible proportion (environ 40 %) aux protéines plasmatiques. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, et son volume de distribution apparent est de l'ordre de 1,8 à 2,7 L/kg.

Métabolisme : La rivastigmine est rapidement et largement transformée et possède une demi-vie d'élimination apparente dans le plasma d'environ 3,4 h après le retrait du timbre transdermique. Son élimination est limitée par sa vitesse d'absorption (cinétique en bascule ou *flip-flop*), ce qui explique que sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est plus longue avec le timbre transdermique (3,4 heures) qu'avec les formes pour administration orale ou intraveineuse (1,4 à 1,7 heure). La rivastigmine est transformée essentiellement par hydrolyse en un métabolite décarbamylé grâce aux cholinestérases. Ce métabolite est associé à une inhibition minimale (< 10 %) de l'acétylcholinestérase *in vitro*. 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* et chez l'animal indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P450 n'interviennent pratiquement pas dans le métabolisme de la rivastigmine.

Le rapport de l' ASC_{∞} des concentrations plasmatiques du métabolite sur l' ASC_{∞} des concentrations plasmatiques de la molécule mère était d'environ 0,7 par suite de l'application du timbre transdermique, comparativement à 3,5 après l'administration d'une dose orale, ce qui indique que la biotransformation est beaucoup moins importante par voie transdermique. La quantité de métabolite NAP226-90 formé est plus faible par suite de l'application du timbre, en

raison probablement de l'absence de métabolisme présystémique (effet de premier passage hépatique).

Excrétion : La rivastigmine se retrouve sous forme inchangée en quantités infimes dans l'urine; la principale voie d'élimination des métabolites est le rein. Après administration d'une dose de rivastigmine marquée au ^{14}C , l'élimination rénale s'est faite de façon rapide et quasi complète (> 90 %) dans un délai de 24 heures. Moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : L'âge ne modifie pas l'exposition à la rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par timbre transdermique de rivastigmine.

Pédiatrie : Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce produit chez les enfants.

Insuffisance hépatique : Le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez des insuffisants hépatiques. Après l'administration de doses uniques ou multiples (2 f.p.j.) de 3 ou de 6 mg de rivastigmine, la C_{\max} de rivastigmine a été environ de 60 % plus élevée et l'ASC jusqu'à deux fois plus élevée 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

Insuffisance rénale : Le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez des insuffisants rénaux. 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 explique mal cette divergence. D'après l'analyse des données groupées des études contrôlées par placebo et par témoin actif D2320 et DUS44, près de 90 % des patients présentaient une

insuffisance rénale au départ. La réanalyse rétrospective des données pharmacocinétiques issues de l'étude D2320 n'a pas révélé d'écart significatif entre les concentrations plasmatiques de la rivastigmine ou de son principal métabolite (NAP226-90) observées à l'état d'équilibre chez des patients atteints de divers degrés d'insuffisance rénale (y compris des patients dont la fonction rénale était intacte). L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale n'ont pas été étudiées (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

Polymorphisme génétique : La pharmacocinétique de la rivastigmine chez les patients présentant une déficience de la butyrylcholinestérase est inconnue (*voir la section 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).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Ne pas réfrigérer.

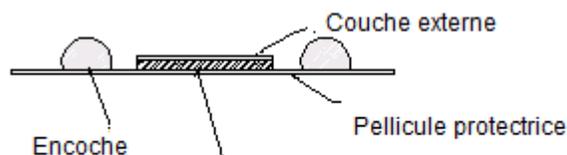
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Conserver ACT Rivastigmine Patch (rivastigmine) dans sa pochette scellée jusqu'au moment de son utilisation. Plier le timbre usagé en deux en pressant les surfaces adhésives ensemble, puis le jeter en lieu sûr. On doit éviter tout contact des yeux avec les doigts après avoir manipulé ACT Rivastigmine Patch.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ACT Rivastigmine Patch (rivastigmine) est un timbre pour administration transdermique.

Chaque timbre se compose d'un mince dispositif transdermique de type matriciel constitué de 2 couches. Une 3^e couche, qui forme la pellicule protectrice, recouvre une bicouche constituée d'une matrice adhésive et d'une matrice médicamenteuse de rivastigmine et est retirée au moment de l'application du timbre.



Remarque : L'image sera modifiée par Actavis pour y inclure la traduction française de "Bilayer Adhesive/Rivastigmine matrix"

Couche 1 = Couche externe

Couche 2 = Bicouche constituée d'une matrice adhésive/matrice médicamenteuse de rivastigmine

Couche 3 = Pellicule protectrice (retirée lors de l'application)

ACT Rivastigmine Patch 5 : chaque timbre transdermique de 5 cm² contient 9 mg de rivastigmine base, assurant une vitesse de libération in vivo de 4,6 mg/24 h. La couche externe porte la mention « RIV4.6 ». Offert en emballages de 30.

ACT Rivastigmine Patch 10 : chaque timbre transdermique de 10 cm² contient 18 mg de rivastigmine base, assurant une vitesse de libération in vivo de 9,5 mg/24 h. La couche externe porte la mention « RIV9.5 ». Offert en emballages de 30.

Chaque timbre est emballé individuellement dans une pochette.

Ingrédients non médicamenteux : adhésif de copolymère acrylique appliqué sur une couche externe de polymère souple.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

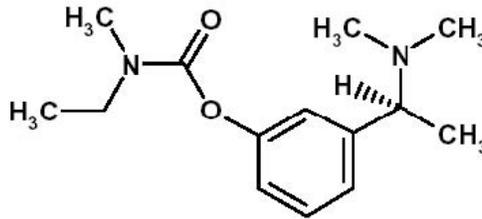
Nom propre : Rivastigmine

Nom chimique : Ethylméthylcarbamate de (S)-3-[1-(diméthylamino)éthyl]phényle

Formule moléculaire : $C_{14}H_{22}N_2O_2$

Masse moléculaire : 250,34 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : liquide visqueux, clair, incolore ou jaune très pâle.

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

Coefficient de distribution à 37 °C dans une solution tampon (n-octanol/phosphate) affichant un pH de 7 : 4,27.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude ouverte, randomisée, à application unique, portant sur trois traitements administrés selon six séquences et étalés sur trois périodes avec inversion de traitement, a été conduite pour évaluer la biodisponibilité comparative d'ACT Rivastigmine Patch 10 (rivastigmine 9,5 mg/24 h) comparativement au produit canadien de référence, EXELON® PATCH 10 (rivastigmine 9,5 mg/24 h, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) auprès de 47 sujets adultes en bonne santé nourris normalement.

Rivastigmine (1 x 9,5 mg/24 heures) De données mesurées non corrigées pour l'activité Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance, 90 %
SSC _T ‡ (ng*h/mL)	111,26 123,81 (46)	104,60 116,53 (44)	106,36	100,21-112,89
SSC _I (ng*h/mL)	112,34 124,50 (47)	105,48 117,34 (44)	106,51	100,26 - 113,14
SSC ₂₄ (ng*h/mL)	86,30 98,11 (51)	83,60 94,80 (47)	103,24	96,36 - 110,60
C _{max} (ng/mL)	6,71 7,42 (44)	6,19 6,82 (42)	108,48	101,67 - 115,75
T _{max} § (h)	18,24 (26)	15,48 (31)		
T _{1/2} ² (h)	2,40 (19)	2,38 (21)		

* ACT Rivastigmine 10, timbres transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 heures (Watson Laboratories, Inc., USA)

† Exelon® Patch 10, timbres transdermiques de rivastigmine 9,5 mg/24 heures achetés au Canada (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

Essai n° 2320 (étude multinationale de 24 semaines)

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité du timbre transdermique de rivastigmine (rivastigmine) a été démontrée chez des patients atteints de démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée au cours d'une étude de base à double insu de 24 semaines (2320) et de la phase complémentaire ouverte de 26 semaines qui a suivi (maximum de 52 semaines de traitement). Les patients qui ont pris part à cette étude avaient obtenu un score de 10 à 20 au mini-examen de l'état mental (MMSE). Ils étaient âgés en moyenne de 73,6 ans (tranche de 50 à 90 ans). Quelque 66,6 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 33,4 %, de sexe masculin. Parmi eux, 75 % étaient de race blanche, 9 % environ étaient d'origine orientale et 15 %, d'une autre origine ethnique.

Les sujets ont été traités avec le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² ou le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ou des gélules de rivastigmine (6 mg 2 f.p.j.), ou ont reçu un placebo après augmentation graduelle de la dose jusqu'à la dose assignée. L'efficacité du traitement a été déterminée à la 16^e semaine (fin de la période d'ajustement de la dose) et à la 24^e semaine (fin de l'essai) à l'aide d'outils d'évaluation indépendants et spécifiques par domaine.

Tableau 4 – Résumé des données démographiques de l'essai clinique n° 2320

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie †, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
2320	Essai multicentrique à double insu, contrôlé par placebo et traitement actif (gélules de rivastigmine) avec répartition aléatoire et groupes parallèles	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² (transdermique)	n=291	73,6 (50-90 ans)	Hommes: 33,4% Femmes: 66,6%
		timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ² (transdermique)	n=303		
		gélules de rivastigmine 6 mg, 2 f.p.j. (orale)	n=294		
		Placebo identique 24 semaines	n=302		

† Dose cible du timbre/des gélules

Évaluations de l'efficacité

L'efficacité du dispositif transdermique a été évaluée en fonction de 2 paramètres. Premièrement, on a déterminé la capacité du timbre transdermique de rivastigmine à améliorer la fonction cognitive à l'aide de l'échelle ADAS-cog, composante cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer), un outil comportant de multiples éléments largement validé dans des études longitudinales menées auprès de cohortes atteintes de la maladie d'Alzheimer. L'échelle ADAS-cog permet d'évaluer certains aspects de la fonction cognitive, y compris la mémoire, l'orientation, l'attention, le raisonnement, le langage et la praxie. On a aussi évalué l'effet clinique global du timbre transdermique de rivastigmine

d'après l'échelle ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change*), un outil d'évaluation complet du patient à l'intention des médecins qui prend en compte les impressions de l'aidant. L'échelle ADCS-CGIC se veut une version plus normalisée de l'échelle CIBIC-Plus qui s'articule autour des observations du clinicien quant à l'évolution de la fonction cognitive, du fonctionnement et du comportement du patient. Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité ont été les résultats obtenus à l'échelle ADAS-cog (évaluation de la fonction cognitive fondée sur l'exécution de tâches) et à l'échelle ADCS-CGIC (outil d'évaluation complet du patient à l'intention des médecins qui prend en compte les impressions de l'aidant).

Enfin, on a mesuré la capacité du timbre transdermique de rivastigmine à faciliter les activités de la vie quotidienne au moyen de l'échelle ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*). Cette échelle, destinée à l'aidant, témoigne des activités de la vie quotidienne dont l'hygiène personnelle, l'alimentation, les tâches ménagères (incluant les courses), la capacité du patient de se vêtir et de s'orienter dans le voisinage, ainsi que sa participation à la gestion des finances.

Résultats d'étude

Les résultats illustrés sont ceux qui ont été recueillis auprès de la population en intention de traiter (ITT). Selon le protocole de l'essai, cette population était composée de tous les patients assignés à un traitement par répartition aléatoire, qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude et pour lesquels on disposait d'une évaluation valide de l'un des 2 paramètres d'efficacité principaux, réalisée au début de l'essai et une autre **pendant le traitement**. Les seules évaluations réalisées pendant le traitement qui ont été jugées valables ont été celles qui ont été effectuées dans les 2 jours qui ont suivi l'administration de la dernière dose connue du médicament à l'étude. Dans le cas des patients qui n'ont pu participer à l'essai jusqu'à la fin, la dernière observation recueillie pendant leur traitement a été reportée en aval et utilisée au terme de l'essai dans l'analyse de la population ITT-RADO.

Le tableau 5 présente brièvement les résultats obtenus après 24 semaines avec les 2 principaux outils d'évaluation. Les figures 3 et 4 illustrent l'évolution des scores sur les échelles ADAS-cog et ADCS-CGIC.

Tableau 5 - Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude de base à double insu de 24 semaines (2320)

Population en ITT-RADO	Placebo N = 282	Gélules de rivastigmine 6mg, 2 f.p.j. N=256	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm ² N = 251	timbre transdermique de rivastigmine 20 cm ^{2,3} N = 264
ADAS-Cog				
Moyenne au départ ± écart type	(n=281) 28,6 ± 9,9	(n=253) 27,9 ± 9,4	(n=248) 27,0 ± 10,3	(n=262) 27,4 ± 9,7
Variation moyenne après 24 sem. ± écart type	1,0 ± 6,8	-0,6 ± 6,2	-0,6 ± 6,4	-1,6 ± 6,5

Population en IDT-RADO	Placebo N = 282	Gélules de rivastigmine 6mg, 2 f.p.j. N=256	timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² N = 251	timbre transdermique de rivastigmine 20 cm²³ N = 264
Valeur <i>p</i> vs placebo		0,003* ¹	0,005* ¹	<0,001* ¹
ADCS-CGIC				
	(n=278)	(n=253)	(n=248)	(n=260)
Score moyen ± écart type	4,2 ± 1,26	3,9 ± 1,25	3,9 ± 1,20	4,0 ± 1,27
Valeur <i>p</i> vs placebo		0,009 ^{†2}	0,010 ^{†2}	0,054 ^{†2}

[†]p≤0.05 vs placebo

IDT : intention de traiter; RADO : report en aval de la dernière observation

¹ Selon l'analyse de covariance, le traitement et le pays ayant été considérés comme des facteurs, et la valeur initiale, comme une covariable. Une variation négative du score sur l'échelle ADAS-cog témoigne d'une amélioration.

² D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) (test de van Elteren) ajusté en fonction du pays. Un score < 4 sur l'échelle ADCS-CGIC indique une amélioration.

³ L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² ne s'est pas traduite par des bienfaits supplémentaires notables et a été associée à une fréquence d'effets indésirables beaucoup plus grande (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dans la population en IDT-RADO définie dans le protocole, les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² (N = 251), du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm² (N = 264) ou des gélules de rivastigmine (N = 256) ont connu une amélioration statistiquement significative sur le plan de la fonction cognitive (d'après l'échelle ADAS-cog) comparativement aux patients qui avaient reçu un placebo. En outre, à la 24^e semaine, les patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² et ceux qui étaient traités par les gélules de rivastigmine ont manifesté une amélioration significative sur le plan statistique de l'impression clinique globale (cognition, comportement et fonctionnement) (d'après l'échelle ADCS-CGIC), par comparaison avec les sujets sous placebo.

Figure 3 Évolution, par rapport au départ, du score obtenu sur l'échelle ADAS-cog à la 24^e semaine de traitement (population en IDT-RADO)

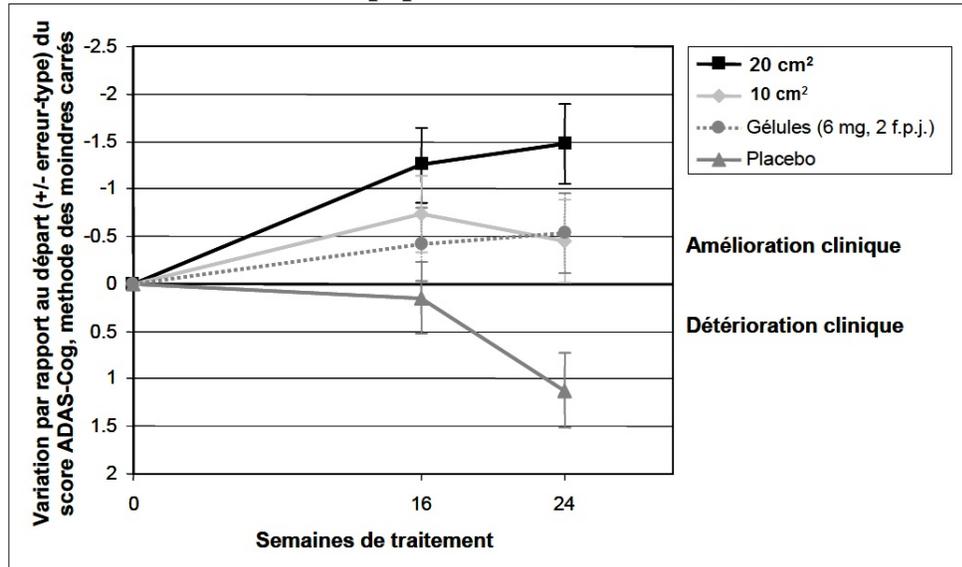
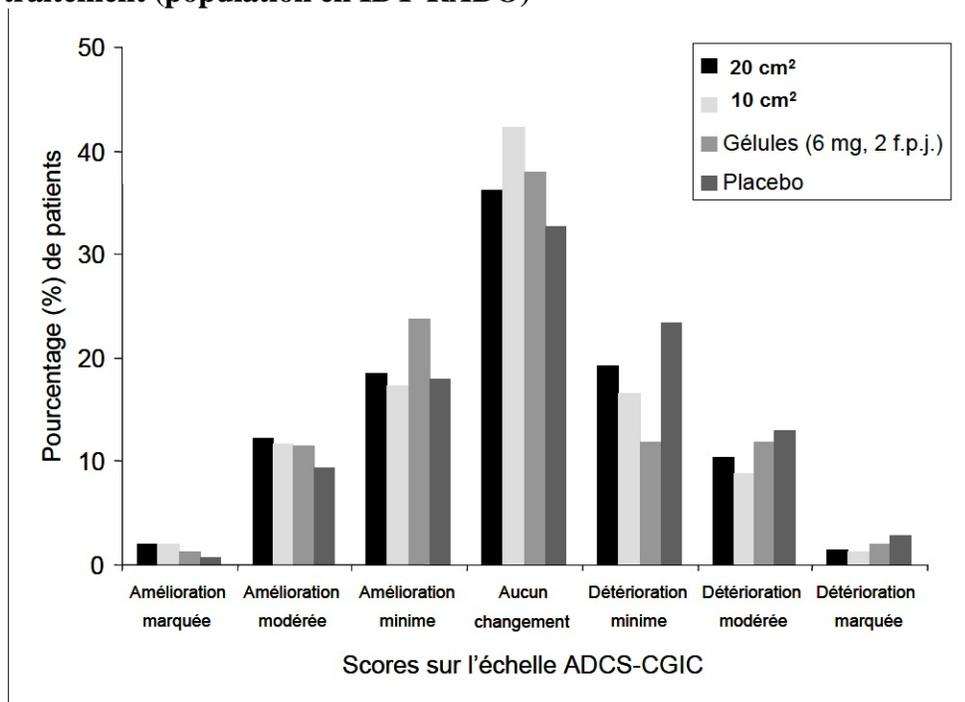


Figure 4: Répartition des scores obtenus sur l'échelle ADCS-CGIC à la 24^e semaine de traitement (population en IDT-RADO)



Évaluations secondaires de l'efficacité

L'analyse des résultats obtenus par la population en IDT-RADO à l'échelle ADCS-ADL a permis de faire ressortir une détérioration beaucoup moins marquée de l'exécution des tâches quotidiennes à la 24^e semaine chez les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm² ou du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm², ou des gélules de

rivastigmine que chez les patients ayant reçu un placebo.

.Paramètres d'efficacité secondaires

La différence entre les groupes quant à la répartition des scores à l'échelle ADCS-CGIC était significative et favorable à transdermique de rivastigmine 15[†] plutôt qu'à transdermique de rivastigmine 5 (EAIM-RADO). Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements quant au score au NPI-12 à la semaine 24.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Paramètres pharmacodynamiques chez l'animal

Les études pharmacologiques sur la rivastigmine administrée par voie orale, menées in vitro et in vivo portent pour la plupart sur la principale activité du médicament, à savoir l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), l'accumulation d'acétylcholine (ACh) et les effets cholinergiques.

La rivastigmine a inhibé l'AChE in vitro dans diverses régions de l'encéphale du rat suivant les valeurs CI_{50} que voici : 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, qui 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 perte 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 hippocampique à une dose-seuil de 75 µg/kg, tant par voie i.p. que par voie orale. La physostigmine a provoqué des effets semblables à une dose de 75 µg/kg, administrée par voie i.p.

La rivastigmine, à des doses de 0,01 à 1,5 mg/kg par voie 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 par voie 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 par voie 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 µmol i.c.v./rat) a permis d'entraver cet effet, mais non l'antagoniste périphérique qu'est la n-méthylscopolamine (1 mg/kg par voie 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 par voie i.v., la rivastigmine n'a pas altéré la résistance des voies aériennes. Cependant, l'administration préalable de 0,1 mg/kg par voie 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 par voie 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);
- faible activité sur le système cardiovasculaire aux doses actives dans le SNC.

Paramètres pharmacocinétiques chez l'animal

On peut tirer les conclusions suivantes des études visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine administrée par voie transdermique chez l'animal :

- Administrée par voie transdermique, la rivastigmine a été absorbée et métabolisée chez toutes les espèces étudiées. Son excrétion se faisait en majeure partie dans l'urine.

- L'exposition des espèces animales expérimentales était liée à la dose sinon proportionnelle à cette dernière, et était proportionnelle aux dimensions du timbre. Elle n'a pas différé de façon évidente suivant le sexe.
- Dans les études portant sur l'administration de doses répétées, l'exposition à la rivastigmine et à son principal métabolite (NAP226-90) a augmenté parallèlement à la durée du traitement. Cela tenait fort probablement à une meilleure absorption cutanée rendue possible par l'abrasion ou par l'irritation de la couche superficielle de la peau (décollement de la couche cornée) occasionnée par l'application répétée de timbres, et à l'absorption prolongée du médicament administré sous forme de timbre transdermique.
- La rivastigmine et/ou ses métabolites ont passé dans une faible mesure dans le compartiment fœtal des rates.
- La rivastigmine et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait de rates gestantes.
- Après administration de doses orales, on a observé un important métabolisme de premier passage, menant à une faible biodisponibilité (cochonnet : 0,5 %) avec un rapport élevé des concentrations du métabolite principal sur les concentrations de la molécule mère (~ 200). Ce rapport était très bas après administration intraveineuse (0,24) et transdermique (0,3 - 0,5), confirmant la quasi-absence de métabolisme de premier passage par suite de l'application d'un timbre. De ce fait, la biodisponibilité de la rivastigmine chez le cochonnet était de 15 à 33 % après un traitement répété par voie transdermique (de 30 à 66 % selon la dose réelle libérée par le timbre).
- En conclusion, le métabolisme de la rivastigmine était principalement assuré par le foie indépendamment de la voie d'administration; la contribution de la butyrylcholinestérase dans le plasma humain semble négligeable. L'administration par voie transdermique a permis d'éviter l'effet de premier passage.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

On n'a pas expressément évalué la toxicité à court terme de la rivastigmine lorsqu'elle est administrée par voie transdermique. 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 a été estimée à 8,1 mg/kg (mâles) et à 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 6.

Tableau 6

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

Espèce	Souche	Sexe	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
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 témoignent de la toxicité modérée de l'administration à court terme de la rivastigmine par les voies orale, i.v. et i.p. chez les souris, les rats et les chiens.

Toxicité à long terme

Le tableau 7 fait état des études toxicologiques à long terme sur la rivastigmine administrée par voie orale et intraveineuse, menées chez le rat, la souris, le chien et le singe.

Tableau 7

Espèce	Durée de l'étude (semaines)	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 (diet)	10M, 10F	0; 0,13; 0,5-75,0; 1,5
	104	orale (gav)	70M, 70F	0; 0,25; 0,63; 1,56
Rat	2	orale (gav)	10M	0,03; 0,25; 2,50
	2	i.v.	15M, 15F	0; 0,5; 2,5
	4	orale (gav)	10M, 10F	0; 0,38; 1,5; 3,75
	13	orale (gav)	10M	0; 0,13; 0,5-6,0; 1,50
	26	orale (gav)	15M, 15F	0; 0,11; 0,45; 1,50
	52+	orale (gav)	25M, 25F	0; 0,13; 0,38; 1,13; 1,88
	104	orale (gav)	75M, 75F	0; 0,13; 0,38; 1,13
Chien	2	orale (gav)	1M, 1F	0,06; 0,63; 2,50-1,88
	2	i.v.	2M, 2F	0; 0,09; 0,47
	4	orale (gav)	3M, 3F	0; 0,04; 0,38; 2,25-1,88
	4	orale (gav)	3M, 3F	0; 0,11; 0,19; 0,26
	26	orale (gav)	3M, 3F	0; 0,11; 0,45; 1,58
	52	orale (gav)	4M, 4F	0; 0,19; 0,38; 1,56-1,31

Espèce	Durée de l'étude (semaines)	Voie d'administration	Nombre d'animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour)
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 reçu la dose maximale, soit 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, dont la 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 des doses aussi faibles que 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 a établi 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 3 études en raison de signes cliniques manifestes. Des morts non prévues et liées au traitement se sont produites dans 2 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 des doses aussi faibles que 0,19 mg/kg/jour; ils étaient caractéristiques d'une stimulation cholinergique excessive. Des convulsions tonico-cloniques se sont produites chez un mâle (0,38 mg/kg/jour) à 1 occasion et chez une femelle (1,56/1,31 mg/kg/jour) à 2 occasions.

Par ailleurs, on a noté une diminution statistiquement significative et liée à la dose de l'activité de la butyrylcholinestérase, et ce, à des doses aussi faibles que 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 sur le plan 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 7). 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.

Des études ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le cochonnet sur la toxicité de doses répétées de rivastigmine par voie topique. Le tableau 8 donne un bref aperçu de toutes les études menées sur la toxicité de doses répétées.

Tableau 8

Espèce	Durée du traitement	Voie d'administration	Nombre/sexe/groupe	Dose ou concentration/jour
Souris	2 semaines	Transdermique (solution)	21	50 µL de 0,25; 0,6; 0,75 mg/mL [environ 0,4; 1,0; 1,2 (M); 0,5; 1,2; 1,5 (F) mg/kg]
	24 jours	Transdermique (solution)	5	50 µL de : 0 (aucun traitement; jours 1-23) → 0,3 (jour 24) 0 (véhicule jours 1-23) → 0,4 (jour 24) 0,1 (jours 1-14) → 0,3 (jour 15-24) 0,2 (jours 1-23) → 0,4 (jour 24) mg/mL
	13 semaines	Transdermique (solution)	10	50 µL de : 0 (aucun traitement); 0 (véhicule); 0,1; 0,25; 0,5; 1,0 → 0,75 [†] mg/mL [environ 0; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6→1,2 mg/kg]
Rat	2 semaines ou 1 semaine	Transdermique (solution)	8 6	0; 0 (véhicule); 0,375; 1,125; 1,5; 3,0 mg/kg 15; 30; 50 mg/kg
	4 semaines	Transdermique (solution)	10	0; 0 (véhicule); 5; 15; 50 mg/kg
Lapin	5 jours	Transdermique (timbre)	1	0; 0,37; 0,73; 1,46; 2,92 mg/animal
	4 semaines	Transdermique (timbre)	5	0; 0,77; 1,65 mg/animal
	4 semaines	Transdermique (timbre)	4	0; 18 mg/animal
Cochonnet	4 semaines	Orale (gavage)	3	0; 0,6; 2,0; 6,0 mg/kg
	1 jour	Transdermique (timbre)	1	36; 72; 108; 144; 180; 216 mg/animal
	2 semaines	Transdermique (timbre)	1	0; 36; 108; 216 mg/animal
	4 semaines	Transdermique (timbre)	3	0; 36; 108; 216 mg/animal
	4 semaines	Transdermique (timbre)	3	0; 18; 36; 72; 72 mg/animal
	26 semaines	Transdermique (timbre)	4	0; 18; 36; 36 mg/animal

M, mâle; F, femelle

† Dose réduite après la première administration; traitement repris le 4^e jour

L'administration transdermique de rivastigmine chez des souris (13 semaines au maximum), des rats (4 semaines au maximum), des lapins (28 jours au maximum) et des cochonnets (26 semaines au maximum) a donné lieu à des signes cliniques de stimulation cholinergique en

l'absence d'effets toxiques significatifs sur l'organisme et les organes cibles. Lors des études toxicologiques, les effets généraux observés avec la forme liquide appliquée chez des rongeurs et avec le timbre utilisé chez des espèces autres que des rongeurs ont été comparables à ceux qui ont été observés avec la forme orale.

Chez la souris, l'administration initiale d'une forte dose de rivastigmine s'élevant à 50 µL de 1,0 mg/mL/souris/jour (environ 1,6 mg/kg/jour), a été associée, dès cette première dose, à des signes cliniques tels que des tremblements accusés, une apathie, une horripilation et une prostration suffisamment graves pour justifier l'euthanasie de 3 des animaux touchés. La dose a ensuite été abaissée à 0,75 mg/mL/jour (soit environ 1,2 mg/kg). La dose sans effet indésirable observé après 13 semaines s'est établie à 0,25 mg/mL/jour chez les souris. Après administration de doses répétées à des souris, les signes cholinergiques (tremblements, apathie, posture anormale, bâillements) se sont déclarés dès la première semaine des études et survenaient à peine 20 minutes après l'administration de la dose, ce qui témoigne de l'absorption rapide du médicament. Les signes cliniques observés chez le rat comprenaient des secousses musculaires aux doses de 30 et/ou de 50 mg/kg, de même qu'une salivation, des tremblements et un larmolement à la dose de 50 mg/kg. Mis à part une irritation cutanée localisée, aucun signe clinique n'a été observé chez les lapins et les cochonnets auxquels on avait appliqué des timbres transdermiques. Au cours d'une étude de 4 semaines ayant porté sur l'administration de rivastigmine par voie orale, des signes cholinergiques passagers tels que des tremblements, une réduction de l'activité et de la salivation ont été observés chez des cochonnets, mais seulement chez ceux qui avaient reçu une dose élevée, soit 6 mg/kg. Des diminutions liées à la dose de l'activité de la cholinestérase érythrocytaire et plasmatique ont été constatées chez la souris, le rat et le cochonnet. La tolérabilité générale de la rivastigmine s'est révélée supérieure lorsque celle-ci a été administrée par voie transdermique plutôt que par voie orale (p.ex. chez le cochonnet, voie transdermique : aucun signe clinique à la dose de 10 mg/kg/jour environ, comparativement à la voie orale : aucun signe clinique à la dose de 2 mg/kg/jour, mais signes modérés à la dose de 6 mg/kg/jour). Cela dit, au moins la moitié de la dose administrée par voie transdermique serait restée à l'intérieur du timbre, et l'exposition à la rivastigmine mère a été plus importante après administration par voie transdermique qu'après administration par voie orale chez le cochonnet.

Les souris soumises à la rivastigmine par voie transdermique pendant tout au plus 13 semaines n'ont pas présenté d'érythème ni d'œdème, pas plus que les rats traités de la même manière pendant une période ayant pu aller jusqu'à 4 semaines.

Lors des études de 5 et de 28 jours réalisées chez des cochonnets, les timbres transdermiques de rivastigmine ont provoqué de l'œdème ou un érythème contrairement aux timbres placebo. Toutefois, ni la rivastigmine ni le placebo administrés à l'aide de timbres transdermiques n'ont exercé d'effet cutané prononcé selon les résultats d'une deuxième étude de 28 jours au cours de laquelle on a eu recours à une seule dose (9 mg/jour) et où on a fait la rotation de 14 points d'application de telle sorte qu'ils soient utilisés à 2 reprises pendant l'étude. On a considéré les anomalies microscopiques observées sur les points d'application (infiltration de cellules inflammatoires et de cellules mononucléées, hyperplasie dermique, acanthose, fibroplasie et nécrose) comme des lésions d'origine mécanique provoquées par le retrait de timbres

transdermiques très adhérents, médicamenteux ou non, et non comme les résultats d'une irritation de la peau causée par la rivastigmine.

Au cours de l'étude de 2 semaines réalisée chez des cochonnets, on a noté après l'application de 9 timbres une irritation cutanée localisée suffisamment grave pour justifier le changement de lieu d'application et l'euthanasie de certains animaux entre le 12^e et le 19^e jour de l'étude de 4 semaines. Ces problèmes sont survenus aussi bien chez des animaux traités par la rivastigmine que chez des animaux ayant reçu un placebo, signe que la composition de l'adhésif ou le retrait des timbres transdermiques en était la cause principale. À l'échelle microscopique, les anomalies cutanées observées chez les animaux survivants ayant reçu de la rivastigmine ou un placebo ont été qualifiées de dermatite périvasculaire d'intensité légère à modérée. Ces réactions cutanées étaient plus graves chez les animaux euthanasiés tôt et s'étaient étendues au-delà de la zone d'application des timbres. Au cours d'une autre étude de 4 semaines réalisée chez des cochonnets, on a utilisé tour à tour 2 ou 6 points d'application différents. On a observé un érythème à l'endroit où étaient appliqués les timbres de rivastigmine et les timbres placebo, mais il était moins marqué dans les cas où on avait fait la rotation entre 6 points d'application au lieu de 2. Dans le cadre de l'étude de 26 semaines, on a administré à des cochonnets de la rivastigmine ou un placebo à raison de 18 et de 36 mg/jour sous forme de timbres transdermiques en faisant la rotation entre 12 ou 6 points d'application. Or, on a constaté un érythème mineur proportionnel à la dose, celui-ci étant plus marqué chez les animaux chez lesquels on avait utilisé 6 points d'application au lieu de 12. Aucune observation n'a été relevée à l'examen microscopique.

Les timbres transdermiques de rivastigmine ont eu un léger effet irritant sur la peau des animaux de laboratoire, y compris des sujets témoins. On pourrait y voir un risque que les timbres de rivastigmine provoquent un érythème mineur chez l'humain. Cela dit, la formule même des timbres et leur application provoquent l'inflammation. Cette conclusion s'appuie sur le fait qu'une rotation accrue des points d'application a permis de réduire l'inflammation et que la dermatite n'était pas liée à la dose chez le cochonnet.

Tératologie et reproduction

Des études 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.

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur l'administration de rivastigmine par voie transdermique à des animaux gravides.

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 détecter 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 réalisées au moyen de doses orales pouvant atteindre 1,1 mg (sous forme de base)/kg/jour chez le rat et 1,6 mg (sous forme de base)/kg/jour chez la souris n'ont mis en évidence aucun signe de cancérogénicité. Après normalisation en fonction de la surface corporelle, ces doses équivalent à peu près à une dose de rivastigmine base de 12 mg administrée à un être humain de 70 kg.

L'administration de rivastigmine par voie transdermique à des doses pouvant atteindre 0,75 mg/kg/jour pendant au moins 98 semaines chez la souris n'a pas révélé un potentiel carcinogène et n'a pas eu d'effet sur la fréquence des tumeurs spontanées. Il convient de noter que cette dose correspond environ à 1/10 à 1/3 de la dose à laquelle ont été exposés les humains après administration d'une dose de 36 mg sous forme de timbres transdermiques.

Tolérance locale

Les timbres de rivastigmine ne se sont pas révélés phototoxiques. Dans certaines études portant sur la toxicité dermique, les timbres de rivastigmine et les timbres placebo ont eu un léger effet irritant sur la peau des animaux de laboratoire, y compris des sujets témoins. Lors d'une étude réalisée chez des cochonnets, l'application répétée de timbres de rivastigmine et de timbres placebo au même endroit s'est soldée par des réactions cutanées graves qui ont commandé l'euthanasie des sujets touchés. Or, la rotation des points d'application sur plusieurs parties du corps a permis d'atténuer considérablement l'irritation de la peau. On pourrait y voir un risque que les timbres transdermiques de rivastigmine provoquent un érythème mineur chez l'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.

Hypersensibilité de contact

Après administration à des cobayes, la rivastigmine n'a pas semblé pouvoir provoquer une hypersensibilité de contact. Une irritation imputable à la composition des timbres transdermiques a toutefois été constatée, ce qui concorde avec les observations faites chez d'autres espèces animales. En outre, des décès pour cause d'effets hypercholinergiques se sont produits au cours d'une étude ayant porté sur une forte dose (environ 60 mg/kg).

RÉFÉRENCES

1. Anand, R., Gharabawi, G., Enz, A. Efficacy and safety results of the early phase studies with EXELON[®] (ENA 713) in Alzheimer's Disease: an overview. *J Drug Dev Clin Pract*; 8:109116 (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. 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).
12. 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)

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.

13. Hossain CH, et al. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clin Pharmacokinet.* 41: 225-234 (2002).
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. Rosen, W.G., Mohs, R.C., Davis, K.L. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*; 141:1356-1364 (1984).
21. 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).
22. 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).
23. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 13: 391-411 (1998).
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. Tse FLS and Laplanche R. Absorption, metabolism and disposition of [14C] SDZ ENA713, an acetylcholinesterase inhibitor, in minipigs following oral, intravenous, and dermal administration. *Pharmaceutical Research*; 15: 1614-1620 (1998).
26. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*; 22(5): 456-467 (2007).
27. 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).
28. Monographie de produit pour Exelon timbre transdermique de rivastigmine (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). Numéro de contrôle 194302. Date de révision: 25 juillet 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}ACT Rivastigmine Patch 5
timbre transdermique de rivastigmine

^{Pr}ACT Rivastigmine Patch 10
timbre transdermique de rivastigmine

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

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

- Le port de plus d'un timbre à la fois est potentiellement dangereux et peut entraîner des conséquences nécessitant des soins d'urgence. Si vous appliquez par erreur plus d'un timbre ACT Rivastigmine Patch, retirez tous les timbres et consultez un médecin sans tarder.
- Assurez-vous de bien lire et de bien comprendre la section **MODE D'EMPLOI**. Suivez les directives. Si vous ne comprenez pas ces directives, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous expliquer comment employer ACT Rivastigmine Patch. Des effets secondaires graves, y compris la mort, sont déjà survenus lors d'une utilisation inappropriée d'ACT Rivastigmine Patch.

QUE DOIS-JE ABSOLUMENT SAVOIR SUR LE TRAITEMENT PAR ACT Rivastigmine Patch

ACT Rivastigmine Patch renferme de la rivastigmine. Si vous portez plus d'un timbre à la fois, un surdosage ayant des effets secondaires graves et pouvant mettre la vie en danger peut survenir. Un surdosage d'ACT Rivastigmine Patch peut causer les effets secondaires graves suivants:

- nausées intenses (maux de cœur) et (ou) vomissements;
- diarrhée;
- hypertension (haute pression);
- difficulté à respirer ou respiration lente et superficielle;
- battements cardiaques lents et évanouissement;
- convulsions;
- augmentation de la faiblesse musculaire;
- hallucinations.

Si vous avez porté plus d'un timbre à la fois, consultez un médecin sans tarder, même si vous ne présentez aucun des effets secondaires énumérés.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ACT Rivastigmine Patch fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la cholinestérase », utilisés pour le traitement des symptômes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Les symptômes incluent une perte de mémoire progressive, une confusion croissante et des modifications de comportement, en raison desquels il devient de plus en plus difficile d'accomplir ses activités quotidiennes.

Vous ne devriez prendre ce médicament que si votre maladie a été diagnostiquée comme il se doit 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. ACT Rivastigmine Patch inhibe une enzyme (l'acétylcholinestérase) qui décompose l'acétylcholine. Par conséquent, la quantité d'acétylcholine augmente dans le cerveau. ACT Rivastigmine Patch traite les symptômes, mais ne guérit pas la maladie.

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 appliquer le timbre ACT Rivastigmine Patch.

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la rivastigmine (y compris aux gélules ou à la solution orale) ou à l'un des autres ingrédients énumérés dans le présent document (voir « **Quels sont les ingrédients non médicinaux?** »).
- Si la prise d'un médicament semblable à ACT Rivastigmine Patch a déjà déclenché chez vous une réaction allergique (p. ex., un dérivé du carbamate).
- Si vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Si vous avez déjà eu une réaction cutanée allergique à ACT Rivastigmine 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 ACT Rivastigmine Patch, ou les gélules ou la solution orale.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient actif d'ACT Rivastigmine Patch est la rivastigmine.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

ACT Rivastigmine Patch contient les ingrédients non médicamenteux suivants : adhésif de copolymère acrylique appliqué sur une couche externe de polymère souple.

Les formes posologiques sont :

Timbre transdermique offrant une administration continue et régulière de médicament.

ACT Rivastigmine Patch 5 : chaque timbre transdermique de 5 cm² contient 9 mg de rivastigmine. La vitesse de libération est de 4,6 mg/24 h. ACT Rivastigmine Patch 5 est offert dans des cartons et des pochettes.

ACT Rivastigmine Patch 10 : chaque timbre transdermique de 10 cm² contient 18 mg de rivastigmine. La vitesse de libération est de 9,5 mg/24 h. ACT Rivastigmine Patch 10 est offert dans des cartons et des pochettes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ACT Rivastigmine Patch si :

- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'un rythme cardiaque irrégulier;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'un ulcère évolutif de l'estomac;
- vous éprouvez actuellement ou avez déjà éprouvé des difficultés à uriner;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de convulsions;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'asthme ou d'une maladie respiratoire grave;
- vous souffrez de tremblements ou prenez des médicaments qui peuvent causer des tremblements, par exemple un antipsychotique;
- votre poids est faible (moins de 50 kg);
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de problèmes au foie ou aux reins;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'une inflammation du pancréas;

- vous êtes enceinte, avez l'intention de concevoir un enfant, ou si vous allaitez;
- vous vous évanouissez parfois; 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).

Si l'un de ces énoncés s'applique à vous, il est possible que votre médecin doive vous surveiller de plus près pendant un traitement par ACT Rivastigmine Patch.

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

Si plus de quelques jours se sont écoulés depuis la dernière application du timbre ACT Rivastigmine Patch, vous devez consulter votre médecin avant de procéder à une nouvelle application.

Votre médecin vous indiquera si, compte tenu de votre maladie, vous pouvez conduire un véhicule ou utiliser des machines en toute sécurité. Si vous vous sentez étourdi(e) ou somnolent(e), vous ne devez pas conduire, utiliser une machine ou exécuter toute autre tâche exigeant votre attention.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tout autre médicament que vous prenez ou avez pris récemment, y compris des produits sans ordonnance ou des produits à base d'herbes médicinales en vente libre.

ACT Rivastigmine Patch 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).

ACT Rivastigmine Patch ne doit pas être pris en même temps que le métoprolol (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et les vomissements), car leurs effets peuvent s'additionner et causer des réactions indésirables (p. ex., raideur des membres et tremblements des mains).

Si vous devez subir une intervention chirurgicale pendant que vous utilisez ACT Rivastigmine Patch, veuillez en aviser le médecin, car ACT Rivastigmine Patch pourrait exacerber les effets de certains relaxants musculaires au cours d'une anesthésie.

La prudence s'impose lorsque ACT Rivastigmine Patch est administré en même temps que des bêta-bloquants

(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).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez exactement les consignes de votre médecin, même si elles diffèrent de l'information contenue dans le présent document.

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants.

Ne mangez pas ACT Rivastigmine Patch.

IMPORTANT :

- Vous ne devez utiliser qu'UN SEUL timbre à la fois.
- Vous devez enlever le timbre ACT Rivastigmine Patch du jour précédent avant d'appliquer le prochain.
- La présence de plusieurs timbres sur votre corps peut vous exposer à une quantité excessive de médicament, ce qui est dangereux.
- Ne coupez pas le timbre en morceaux.
ACT Rivastigmine Patch n'agira pas comme il se doit et pourrait être dangereux s'il est endommagé.

Dose habituelle :

Votre médecin vous dira quel timbre ACT Rivastigmine Patch vous convient le mieux. Le traitement commence généralement par le timbre ACT Rivastigmine Patch 5 (4.6 mg/24h), qu'on applique 1 fois par jour. La posologie quotidienne habituelle est le timbre ACT Rivastigmine Patch 10 (9.5 mg/24h), qu'on applique 1 fois par jour. **Vous ne devez utiliser qu'UN SEUL timbre à la fois et vous devez le remplacer par un nouveau timbre après une période de 24 heures.**

Votre médecin pourrait modifier la dose pendant le traitement afin de subvenir à vos besoins particuliers.

Si plus de quelques jours se sont écoulés depuis la dernière application du timbre ACT Rivastigmine Patch, vous devez consulter votre médecin avant de procéder à une nouvelle application.

Application du timbre ACT Rivastigmine Patch

Où faut-il appliquer le timbre ACT Rivastigmine Patch?

TOUTES LES 24 HEURES, ENLEVEZ DÉLICATEMENT LE TIMBRE DE RIVASTIGMINE DU JOUR PRÉCÉDENT AVANT D'APPLIQUER LE PROCHAIN.

VOUS NE DEVEZ UTILISER QU'UN SEUL TIMBRE À LA FOIS.

Avant d'appliquer le timbre ACT Rivastigmine Patch, assurez-vous que la peau est :

- propre, sèche et dénuée de poils;
- dépourvue de poudre, d'huile, d'hydratant ou de lotion (qui pourraient empêcher le timbre de bien adhérer à la peau);
- libre de toute coupure, éruption cutanée ou irritation.

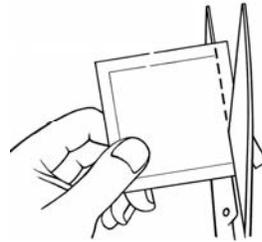
Appliquez **SEULEMENT UN** timbre par jour sur **SEULEMENT UNE** des régions suivantes : en haut **OU** en bas du dos, **OU** dans le haut du bras **OU** sur la poitrine. Si vous appliquez le timbre à un autre endroit (p. ex., sur le ventre ou les cuisses), vous pourriez recevoir une quantité moins élevée de médicament et votre peau pourrait être plus irritée à l'endroit où le timbre a été appliqué. Évitez les endroits où le timbre pourrait se détacher en raison de vêtements serrés.

Lorsqu'il s'agit de remplacer un timbre, vous devez retirer le timbre du jour précédent avant d'appliquer le nouveau timbre à un autre endroit de la peau (par exemple, s'il est sur le côté droit de votre corps un jour, mettez-le sur le côté gauche le jour suivant). Prenez soin de ne pas appliquer un nouveau timbre au même endroit pendant au moins 14 jours.

Comment appliquer ACT Rivastigmine Patch

Le timbre est un disque en plastique mince et opaque qui se colle à la peau. Chaque timbre doit rester scellé dans sa pochette protectrice jusqu'au moment de son application. Laissez le nouveau timbre dans sa pochette et le timbre usagé sur votre peau jusqu'à ce que vous soyez prêt à appliquer un nouveau timbre.

Coupez la pochette le long de la ligne en suivant le pointillé ou à l'entaille et enlevez le timbre.



Une membrane protectrice couvre le côté adhésif du timbre.

Enlevez un côté de la membrane protectrice. Ne touchez pas la partie collante du timbre avec les mains.



Posez la partie collante du timbre en haut **OU** en bas du dos, **OU** dans le haut du bras **OU** sur la poitrine, et enlevez ensuite l'autre côté de la membrane protectrice.



Avec la paume de la main, appuyez fermement sur toute la surface du timbre pendant au moins 30 secondes afin qu'il soit bien en place et que les bords soient bien collés.



Si cela vous aide, vous pouvez écrire (par ex. le jour de la semaine) sur le timbre à l'aide d'un stylo à bille à pointe fine.

Vous devez garder le timbre ACT Rivastigmine Patch sur vous jusqu'au moment de le remplacer par un nouveau. Quand vous appliquez un nouveau timbre, essayez différents endroits sur la peau afin de voir lesquels conviennent le mieux et où les vêtements ne frotteront pas.

Sécurité et manipulation

Comment faut-il enlever le timbre ACT Rivastigmine Patch?

Tirez doucement sur un bord du timbre ACT Rivastigmine Patch pour l'enlever complètement de la peau. S'il reste un résidu de colle sur la peau, vous pouvez l'enlever en utilisant un savon doux ou de l'huile pour bébé.

Comment faut-il se débarrasser après usage du timbre ACT Rivastigmine Patch?

Après avoir enlevé le timbre, pliez-le en deux et collez ensemble les deux parties du côté adhésif. Mettez le timbre usagé dans la

pochette du nouveau timbre que vous vous préparez à appliquer et jetez-le en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie, étant donné qu'il reste du médicament dans le timbre après une utilisation de 24 heures. Vous pouvez jeter le timbre à la poubelle.

Ne vous touchez pas les yeux avec les doigts, et lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé le timbre. En cas de contact avec les yeux, rincez-les immédiatement avec beaucoup d'eau et consultez un médecin si vous avez les yeux rouges et que la rougeur ne semble pas vouloir s'estomper.

Peut-on garder le timbre ACT Rivastigmine Patch sur le corps lors d'un bain ou d'une baignade, ou au soleil?

Les bains, la baignade et les douches ne devraient avoir aucun effet sur le timbre. Pour que le timbre colle bien, évitez de l'appliquer sur la peau mouillée ou humide. Lorsque vous vous baignez, vous pouvez porter le timbre sous votre maillot de bain. Assurez-vous que le timbre ne se décolle pas lors de telles activités en vérifiant régulièrement sa présence.

Lorsque vous portez le timbre ACT Rivastigmine Patch, vous devez éviter d'exposer la région où se trouve le timbre à des sources de chaleur externes (exposition solaire intensive, lampes chauffantes, coussins chauffants, saunas, bains à remous, etc.), car cela pourrait augmenter la quantité de médicament qui traverse la peau et pénètre dans votre corps. Cela pourrait également se produire si vous faites de la fièvre durant le port d'un timbre ACT Rivastigmine Patch.

Que faut-il faire si le timbre ACT Rivastigmine Patch se décolle?

Si le timbre se décolle, vous devez appliquer un nouveau timbre pour le reste de la journée et le remplacer le prochain jour à l'heure habituelle.

Passage accidentel d'un timbre ACT Rivastigmine Patch à une autre personne

Si votre timbre se décolle et adhère accidentellement à la peau d'une autre personne, enlevez-le immédiatement et appelez un médecin, peu importe s'il s'agit d'un timbre fraîchement appliqué ou d'un timbre usagé, car il reste une quantité appréciable de médicament dans le timbre après usage.

Quand et pendant combien de temps faut-il appliquer le timbre ACT Rivastigmine Patch?

Afin de connaître les bienfaits de ce médicament, un nouveau timbre doit être appliqué tous les jours, après avoir retiré le timbre du jour précédent. Le fait de prendre ACT Rivastigmine Patch à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament. Vous ne devriez porter qu'**UN SEUL** timbre ACT Rivastigmine Patch à la fois et le remplacer par un nouveau timbre après 24 heures.

Si vous appliquez vous-même vos timbres, dites à votre aidant que vous utilisez ACT Rivastigmine Patch. Dites-lui également si vous n'avez pas appliqué tout timbre ACT Rivastigmine Patch depuis plus de quelques jours.

La prescription de ce médicament requiert des conseils spécialisés avant son initiation et une évaluation périodique des bénéfices thérapeutiques.

Votre médecin surveillera aussi votre poids durant la prise de ce médicament.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par ACT Rivastigmine Patch, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

Si, par accident, vous appliquez plus d'un timbre ACT Rivastigmine Patch, enlevez tous les timbres de la peau et communiquez immédiatement avec le service des urgences d'un hôpital, avec le centre antipoison de votre région ou avec votre médecin. Dites-leur que vous avez appliqué par erreur plus d'un timbre ACT Rivastigmine Patch. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux, même si vous ne présentez aucun symptôme.

- Certaines personnes qui ont pris accidentellement une dose trop importante de rivastigmine par voie orale ont souffert de nausées (maux de cœur), de vomissements, et de diarrhée.
- Certaines personnes peuvent également souffrir d'hypertension, d'hallucinations, de ralentissement des battements du cœur et d'évanouissements.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'appliquer ACT Rivastigmine Patch, mettez un nouveau timbre immédiatement. Vous devez appliquer le prochain timbre le jour suivant à l'heure habituelle, après avoir retiré le timbre du jour précédent. N'appliquez pas deux timbres en même temps pour compenser la dose manquée. **Vous ne devez utiliser QU'UN SEUL timbre à la fois.**

Ne cessez pas votre traitement par ACT Rivastigmine Patch ou n'en modifiez pas la dose sans d'abord consulter votre médecin. Si vous avez omis d'appliquer un timbre ACT Rivastigmine Patch durant plus de quelques jours, n'appliquez pas de nouveau timbre avant de consulter votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients qui utilisent ACT Rivastigmine Patch peuvent présenter des effets secondaires, mais ceux-ci ne touchent pas nécessairement tout le

monde. Ne vous inquiétez pas en lisant cette liste d'effets secondaires possibles; il se peut que vous n'en éprouviez aucun.

Il se peut que vous constatiez des effets secondaires plus fréquemment au début du traitement ou lorsque vous augmentez la dose. En général, ces effets secondaires disparaîtront progressivement au fur et à mesure que votre organisme s'adapte au traitement.

Les nausées et les vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents (touchant entre 1 et 10 patients sur 100). Si vous éprouvez des nausées et/ou des vomissements persistants ou graves, parlez à votre médecin afin de déterminer s'il y aurait lieu d'interrompre temporairement le traitement par ACT Rivastigmine Patch. Votre médecin vous dira comment vous pourrez recommencer votre traitement lorsque vous vous sentirez mieux.

Les autres effets secondaires sont :

- la perte d'appétit, une perte de poids,
- l'anxiété,
- des troubles du sommeil,
- les étourdissements,
- les tremblements,
- les chutes accidentelles,
- les maux de tête,
- la diarrhée, des malaises gastriques après les repas, des douleurs d'estomac,
- la déshydratation,
- l'incontinence urinaire (perte involontaire d'urine),
- des réactions cutanées au point d'application (rougeurs, démangeaisons, irritations, enflures),
- la fatigue,
- la faiblesse,
- une aggravation des symptômes extrapyramidaux (p. ex. rigidité des membres et tremblements des mains) si vous prenez d'autres médicaments, tels que les antipsychotiques, qui provoquent des symptômes extrapyramidaux.

Effets secondaires peu fréquents (touchant entre 1 et 10 patients sur 1000) :

- l'agitation,
- la somnolence, (fréquente chez les patients chinois),
- l'hyperactivité (niveau d'activité anormalement élevé, agitation),
- la sudation
- un sentiment de malaise généralisé.

Effets secondaires rares (touchant entre 1 et 10 patients sur 10 000) :

- hypertension,

- éruption cutanée et démangeaisons ou rougeur de la peau au point de contact du timbre avec la peau très fréquentes chez les patients japonais),
- démangeaisons,
- éruption cutanée
- rougeur de la peau,
- cloques (à l'endroit où le timbre est appliqué et/ou sur d'autres régions du corps).
- inflammation de la peau accompagnée d'éruption cutanée
- chutes.

Effets secondaires très rares (touchant moins de 1 patient sur 10 000) :

- aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (tels que la raideur et la difficulté à exécuter des mouvements).

D'autres effets secondaires associés à ACT Rivastigmine Patch ont été signalés à une fréquence inconnue :

- changements des résultats des tests sanguins relatifs au foie
- agitation,
- tremblements,
- cauchemars,
- troubles cardiaques (rythme cardiaque irrégulier),
- inflammation de la peau, cloques ou enflure qui s'aggrave et se propage.

Si vous ne vous sentez pas bien en raison des symptômes que nous venons de décrire ou d'autres manifestations, ou si vous éprouvez des symptômes que vous ne comprenez pas ou qui vous inquiètent, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin. Informez votre médecin si un effet secondaire devient grave ou incommodant. Si vous ressentez des effets indésirables graves et ne pouvez joindre votre médecin, cessez de prendre le médicament jusqu'à ce que vous puissiez le consulter.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence†
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
	Infection de l'appareil urinaire : infection impliquant la partie du corps qui produit l'urine		✓	
	Déshydratation : perte d'une trop grande quantité de liquide			✓
	Anémie : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Peu fréquent	Confusion grave			✓
	Hallucinations : voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas			✓
	Douleurs thoraciques		✓	
	Accident vasculaire cérébral : perte de coordination, difficulté à parler et signes de troubles cérébraux			✓
	Crise cardiaque : douleur oppressante dans la poitrine			✓
	Évanouissement			✓
	Problèmes de rythme cardiaque (rythme cardiaque irrégulier, élevé ou lent)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence†
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Dépression		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence†
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
	Réaction allergique : éruption cutanée		✓	
	Ulcère d'estomac et hémorragie gastro-intestinale : selles striées de sang ou vomissements de sang			✓
Très rares	Inflammation du pancréas : douleurs intenses dans le haut de l'estomac, souvent accompagnées de nausées et de vomissements			✓
	Convulsions et crises d'épilepsie			✓
	Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, nausées inexplicables, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, douleur dans la partie haute de l'estomac, fatigue			✓
	Syndrome de Stevens-Johnson : Formation de cloques sur la peau, dans la bouche, près des yeux et sur les régions génitales			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence†
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Raideur des membres, tremblement 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)			✓

† Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, enlevez le timbre ACT Rivastigmine Patch et **informez-en votre médecin immédiatement**.

Les autres effets indésirables signalés dans le cadre du traitement par rivastigmine en gélules ou en solution orale, qui n'ont pas été mentionnés ci-dessus pour ACT Rivastigmine Patch, sont les suivants :

Fréquents : confusion.

Rares : ulcère intestinal.

Très rares : vomissements graves pouvant entraîner une rupture de l'œsophage.

Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets, ressentez tout autre malaise ou présentez des symptômes que vous ne comprenez pas ou qui vous affligent durant le traitement par ACT Rivastigmine Patch, **dites-le à votre médecin**.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, Ontario L5N 6J5
Canada

Dernière révision : 11 janvier 2017.

- N'utilisez pas ACT Rivastigmine Patch après la date de péremption indiquée sur le carton et la pochette.
- Conservez les timbres ACT Rivastigmine Patch à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Ne pas réfrigérer.
- N'utilisez pas ACT Rivastigmine Patch si le timbre est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Gardez les timbres ACT Rivastigmine Patch hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.
- Gardez les timbres ACT Rivastigmine Patch dans leurs pochettes scellées individuelles jusqu'à ce que vous soyez prêt à les appliquer.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 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

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company, au : 1-866-254-6111.

Ce dépliant a été rédigé par :