MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]RIVASTIGMINE PATCH 5

[Pr]RIVASTIGMINE PATCH 10

[Pr]RIVASTIGMINE PATCH 15

Timbre transdermique de rivastigmine

Timbre transdermique, 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h et 13,3 mg/24 h

Inhibiteur de la cholinestérase

Pharmascience Inc.
6111 ave. Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

Date d'approbation initiale :
30 juillet 2018

Date de révision :
2026-10-29

Numéro de contrôle de la présentation : 504489

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	07/2026

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 10

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 12

7.1 Populations particulières 21

7.1.1 Femmes enceintes 21

7.1.2 Allaitement 21

7.1.3 Enfants 21

7.1.4 Personnes âgées 21

8 EFFETS INDÉSIRABLES 23

8.1 Aperçu des effets indésirables 23

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 23

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

..... 32
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 34
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 36
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 36
9.3 Interactions médicament-comportement 36
9.4 Interactions médicament-médicament 36
9.5 Interactions médicament-aliment 38
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 38
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 38
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 38
10.1 Mode d'action 38
10.2 Pharmacodynamie 39
10.3 Pharmacocinétique 40
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 45
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 45
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 46
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 46
14 ESSAIS CLINIQUES 46
14.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité 46
14.2 Résultats de l'étude 50
14.3 Études de biodisponibilité comparative 56
15 MICROBIOLOGIE 56
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 57
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 64
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RIVASTIGMINE PATCH (timbre transdermique de rivastigmine) est indiqué pour :

- Le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérément sévère.

Le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de 6 mois.

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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans d'âge) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans d'âge) : 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

RIVASTIGMINE PATCH est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 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 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- 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., dermatite allergique disséminée, syndrome de Stevens-Johnson) associées à l'emploi de la rivastigmine par voie orale ou transdermique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).
- Patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT et/ou de torsades de pointes, y compris des syndromes congénitaux du QT long, des antécédents d'arythmie cardiaque (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes
Ne portez pas plus d'un timbre transdermique à la fois. C'est potentiellement dangereux et peut entraîner des conséquences nécessitant des soins d'urgence. Si vous appliquez par erreur plus d'un timbre RIVASTIGMINE PATCH, retirez tous les timbres et consultez un médecin **sans** tarder.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- 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 RIVASTIGMINE PATCH à une source externe de chaleur.
- Insuffisance hépatique : L'utilisation de timbre transdermique 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- Insuffisance rénale : L'utilisation du de timbre transdermique 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 10 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 7 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.
- Après le début du traitement ou lors de la progression posologique, il faut surveiller de près l'apparition possible d'effets indésirables chez le patient. Si des effets indésirables (par exemple, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou perte d'appétit) surviennent pendant le traitement, on doit demander au patient d'interrompre celui-ci pendant plusieurs doses, puis de le reprendre à la même dose ou, si on le juge nécessaire, à une dose inférieure. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, le réinstaurer au moyen de RIVASTIGMINE PATCH.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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.*

Timbre transdermique	**Dose de charge de rivastigmine base[§]**	**Taux de libération *in vivo* de la rivastigmine base sur 24 h[‡]**
RIVASTIGMINE PATCH 5	9 mg	4,6 mg
RIVASTIGMINE PATCH 10	18 mg	9,5 mg
RIVASTIGMINE PATCH 15	27 mg	13,3 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'un timbre 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 (RIVASTIGMINE PATCH 10) tant et aussi longtemps qu'elle se révèle bénéfique pour le patient sur le plan thérapeutique. S'il est jugé pertinent sur le plan clinique, le passage à RIVASTIGMINE PATCH 15 peut être envisagé lorsque la démence de type Alzheimer est d'intensité modérément sévère. L'utilisation de doses supérieures à celle contenue dans RIVASTIGMINE PATCH 15 (13,3 mg/24 heures) ne s'est pas traduite par des bienfaits supplémentaires notables et a été associée à une fréquence accrue d'effets indésirables (voir la section 8 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 de RIVASTIGMINE PATCH 5. Si les effets indésirables persistent à la reprise du traitement, réduire momentanément la dose en administrant RIVASTIGMINE PATCH 5.

Insuffisance hépatique : L'utilisation de timbre transdermique de rivastigmine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Lors de l'administration aux patients qui présentent une insuffisance hépatique, il faut faire preuve de prudence en tenant compte de la tolérance individuelle et surveiller étroitement ces patients (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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 rivastigmine peuvent passer aux timbres RIVASTIGMINE PATCH 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 à RIVASTIGMINE PATCH 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 à RIVASTIGMINE PATCH 10.

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

4.4 Administration

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 10.3 Pharmacocinétique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions au point d'application (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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients

et aux aidants; RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

- On ne peut porter qu'un timbre à la fois (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 5 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.
- 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.

4.5 Dose oubliée

Il faut prendre la dose oubliée sur-le-champ ou attendre l'heure de la prochaine; ne jamais doubler la dose. Si les effets indésirables se poursuivent, il faut alors cesser l'administration du médicament (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

5 SURDOSAGE

Symptômes : ceux-ci comprennent nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, étourdissements, tremblements, céphalées, somnolence, bradycardie, confusion, hyperhidrose, hypertension, hallucinations et malaise. Une surdose d'un inhibiteur de la cholinestérase peut déclencher une crise cholinergique qui se caractérise par des nausées intenses, des vomissements, du ptyalisme, de la sudation, une bradycardie, de l'hypotension, 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 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 de timbre transdermique de rivastigmine, un homme de 87 ans recevant une dose d'entretien de 1 timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 (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 2e 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 : larmoiement, 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 les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Les symptômes classiques ayant été signalés dans de tels cas étaient similaires à ceux observés dans les cas de surdosage des préparations 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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

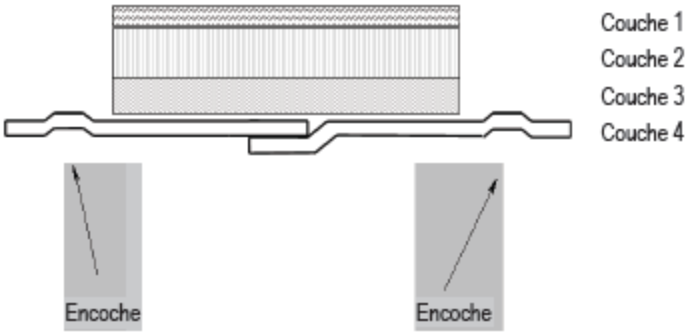
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	**Forme pharmaceutiques / teneurs / conditionnement**	**Ingrédients non médicinaux**
Transdermique	RIVASTIGMINE PATCH 5 : Chaque timbre transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine; vitesse de libération *in vivo* de 4,6 mg/24 h RIVASTIGMINE PATCH 10 : Chaque timbre transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine; vitesse de libération *in vivo* de 9,5 mg/24 h RIVASTIGMINE PATCH 15 : Chaque timbre transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine; vitesse de libération in *vivo* de 13,3 mg/24 h	copolymère d'acrylates, poly(butylméthacrylate, méthacrylate de méthyle), adhésif acrylique, acétate d'éthyle, adhésif de silicone appliqué à une couche externe de polymère souple imprimée par transfert thermique avec ruban encreur AXR 600 (résine, cire), film de polyester enduit de silicone et film de polyester fluoré.

RIVASTIGMINE PATCH (rivastigmine) est un timbre pour administration transdermique.

Chaque timbre se compose d'un mince dispositif transdermique de type matriciel constitué de 3 couches. Une 4^e couche, qui forme la pellicule protectrice, recouvre la couche adhésive et est retirée au moment de l'application du timbre.



Couche 1 = Couche externe
Couche 2 = Matrice médicamenteuse (acrylique)
Couche 3 = Matrice adhésive (silicone)
Couche 4 = Pellicule protectrice (retirée lors de l'application)

RIVASTIGMINE PATCH 5 : Chaque timbre transdermique de 5 cm^2 contient 9 mg de rivastigmine, assurant une vitesse de libération *in vivo* de 4,6 mg/24 h. Il s'agit d'un système d'administration transdermique de médicament composé d'une surface circulaire de 5 cm^2, une pellicule externe blanche, une matrice adhésive translucide ronde à double épaisseur et d'une pellicule protectrice rectangulaire surdimensionnée superposée avec gaufrage. La pellicule externe est étiquetée rivastigmine à l'encre noire. Offert en boites de 30.

RIVASTIGMINE PATCH 10 : Chaque timbre transdermique de 10 cm^2 contient 18 mg de rivastigmine base, assurant une vitesse de libération *in vivo* de 9,5 mg/24 h. Il s'agit d'un système d'administration transdermique de médicament composé d'une surface circulaire de 10 cm^2, une pellicule externe blanche, une matrice adhésive translucide ronde à double épaisseur et d'une pellicule protectrice rectangulaire surdimensionnée superposée avec gaufrage. La pellicule externe est étiquetée rivastigmine à l'encre noire. Offert en boites de 30.

RIVASTIGMINE PATCH 15 : Chaque timbre transdermique de 15 cm^2 contient 27 mg de rivastigmine base, assurant une vitesse de libération *in vivo* de 13,3 mg/24 h. Il s'agit d'un système d'administration transdermique de médicament composé d'une surface circulaire de 15 cm^2, une pellicule externe blanche, une matrice adhésive translucide ronde à double épaisseur et d'une pellicule protectrice rectangulaire surdimensionnée superposée avec gaufrage. La pellicule externe est étiquetée rivastigmine à l'encre noire. Offert en boites de 30.

Chaque timbre est emballé individuellement dans une pochette.

7 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 du timbre transdermique de rivastigmine (voir la section 5 SURDOSAGE). Les professionnels de la santé peuvent demander des copies de la carte de rappel du patient au détenteur d'autorisation de mise en marché (DAMM) afin de les remettre à leurs patients.

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 les sections 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché et 5 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 RIVASTIGMINE PATCH aux patients et aux aidants (voir la section 7 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 de RIVASTIGMINE PATCH 5 (rivastigmine).

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

- prédisposés à une obstruction des voies urinaires;
- dont le poids corporel est faible (par exemple, inférieur à 50 kg), car ils pourraient présenter plus de réactions indésirables et être plus susceptibles de mettre fin à leur traitement (voir la section 4.1 Considérations posologiques). Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles du métabolisme et de la nutrition et la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, pour des renseignements supplémentaires sur la perte de poids.

L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine n'a pas été étudiée chez les patients atteints 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 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

On doit éviter tout contact des yeux avec les doigts après avoir manipulé les timbres transdermiques RIVASTIGMINE PATCH.

Conseils destinés aux patients et aux aidants : Les renseignements sur le médicament pour le patient sont inclus dans l'emballage de RIVASTIGMINE PATCH remis au patient. Il faut demander aux aidants de lire ce document avant d'administrer RIVASTIGMINE PATCH.

Le médecin et/ou le pharmacien doit communiquer les renseignements suivants aux patients qui reçoivent 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 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 5 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 RIVASTIGMINE ou d'autres médicaments ayant des effets cholinergiques lors de l'utilisation de RIVASTIGMINE PATCH.

3. **Réactions indésirables gastro-intestinaux**
   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 de 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 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 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 (RIVASTIGMINE PATCH 5). Le passage à la dose supérieure doit être effectué après 4 semaines de traitement (voir la section 4 POSOLOGIE ET 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.

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 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.

Depuis la commercialisation du produit, des cas d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsades de pointes ont été signalés chez des patients utilisant la rivastigmine. La rivastigmine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents préexistants ou familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités par des médicaments agissant sur l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une cardiopathie préexistante pertinente (par exemple, insuffisance cardiaque non compensée, infarctus du myocarde récent, bradycardie) ou des troubles électrolytiques (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie).

Conduite de véhicules et utilisation de 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.

Considérations péri-opératoires

Comme RIVASTIGMINE PATCH 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.

Endocrinien/métabolisme

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

Gastro-intestinal

L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine 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, et une perte pondérale (voir la section 8 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Compte tenu de la possibilité de ces effets indésirables, il convient de toujours amorcer le traitement avec RIVASTIGMINE PATCH 5. Le passage à RIVASTIGMINE PATCH 10, qui fournit la dose d'entretien recommandée, ne doit se faire qu'au bout d'au moins 4 semaines de traitement avec RIVASTIGMINE PATCH 5 et seulement si ce dernier a été bien toléré. S'il est jugé pertinent sur le plan clinique, le passage à RIVASTIGMINE PATCH 15 peut être envisagé lorsque la démence de type Alzheimer est d'intensité modérément sévère. N'augmenter la dose qu'après avoir utilisé la dose précédente pendant au moins 4 semaines, et seulement si la dose précédente était bien tolérée. Si le traitement est interrompu pendant plus de 3 jours, il doit être réinstauré au moyen de 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 4 POSOLOGIE ET 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 RIVASTIGMINE PATCH sont utilisés à des doses supérieures à celles qui sont recommandées (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). On doit donc inciter les aidants à surveiller la manifestation de ces réactions indésirables et de les signaler au médecin, le cas échéant. On doit absolument insister auprès des aidants pour qu'ils communiquent avec le médecin avant de reprendre le traitement s'il a été interrompu pendant plus de trois 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 RIVASTIGMINE PATCH. 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans l'essai clinique contrôlé, 7 % des patients traités par timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 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 du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 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 timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2, comparativement à 2 % dans le groupe rivastigmine en gélules (maximum 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 du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2, 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 cm^2) que chez ceux qui utilisaient le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 (voir les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Diarrhée : Dans l'essai clinique contrôlé, 6 % des patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 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.

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 le 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.

Génito-urinaire

Bien qu'aucun cas n'ait été signalé lors des essais cliniques menés sur la rivastigmine, les cholinomimétiques tels que la rivastigmine peuvent provoquer des spasmes de la vessie ou obstruction de la voie d'écoulement de la vessie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisants hépatiques : le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez des insuffisants hépatiques (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers). 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 4.1 Considérations posologiques). 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 2 CONTRE-INDICATIONS).

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 du timbre transdermique de rivastigmine ont été commercialisées, on a signalé des cas de pancréatite survenus peu de temps après le début du traitement ou après plusieurs mois, voire des années, d'utilisation.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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 du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2, 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.

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 le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 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 cm^2 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 de réactions 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.

Surveillance et tests 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 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 de rivastigmine que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Ces hausses n'ont eu aucune conséquence sur le plan clinique.

Neurologique

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. Les timbres transdermiques de rivastigmine pourraient également entraîner de tels effets indésirables. RIVASTIGMINE PATCH n'est pas indiqué pour le traitement de la démence associée à la maladie de Parkinson (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Au cours de l'essai clinique contrôlé mené sur le timbre transdermique de rivastigmine, 1,4 % des patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 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.

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 le timbre transdermique de rivastigmine chez les patients ayant des antécédents de convulsions (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Considérations péri-opératoires :

RIVASTIGMINE PATCH, en tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, est susceptible d'amplifier la relaxation musculaire qu'entraînent des agents tels que la succinylcholine pendant l'anesthésie.

Rénal

Insuffisants rénaux : Le timbre transdermique de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études chez des insuffisants rénaux (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états

pathologiques particuliers). 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 4.1 Considérations posologiques).

Santé reproductive :

Fertilité : on ne dispose pas de renseignements sur la fertilité chez l'être humain. Toutefois, chez les rats, la génération F1 a accusé un léger retard de développement jusqu'à l'accouplement (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Respiratoire

Comme avec tous les agents cholinomimétiques, il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de 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.

Appareil cutané

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 de rivastigmine sont habituellement d'intensité légère ou modérée (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Réactions au point d'application (irritation de la peau)).

Des réactions cutanées d'hypersensibilité, notamment la formation étendue de cloques, une dermatite allergique disséminée 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 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants; 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Des cas de réactions cutanées d'hypersensibilité à le timbre transdermique de rivastigmine qui se sont aggravées lors du passage à la rivastigmine administré par voie orale ont été observés après la commercialisation du produit (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

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 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). 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 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les patients qui présentent des réactions au point d'application évoquant une dermatite de contact allergique à le 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la rivastigmine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Chez les animaux en gestation, la rivastigmine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta. On ignore si cela se produit chez l'être humain. 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.

7.1.2 Allaitement

Comme on ne sait pas si la rivastigmine passe dans le lait maternel humain, on ne doit pas prescrire RIVASTIGMINE PATCH à la femme qui allaite. On a décelé la présence de rivastigmine marquée au C^{14} 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. (Voir la section 10 PHARMACOLIGE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans d'âge) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans d'âge) : 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. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer participant à des

essais cliniques contrôlés, les nausées, la diarrhée, les vomissements, les vertiges, l'anorexie, la fatigue, la dyspepsie et la faiblesse ont augmenté avec la dose. L'augmentation de la dose chez les patients âgés de plus de 85 ans doit donc se faire avec prudence (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques).

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 4.1 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, c'est-à-dire les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des sujets avec démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée traités par le timbre transdermique 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 de timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 ou de timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2, 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 cm^2 a été plus faible que celle qu'on a observée chez les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 et chez ceux qui avaient reçu les gélules 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 cm^2 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 cm^2 que dans le groupe ayant utilisé le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 ou les gélules de rivastigmine.

Effets indésirables ayant conduit à l'abandon de l'essai dans les cas d'Alzheimer léger à modéré : Dans l'ensemble, les effets indésirables ont poussé 11 % des patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2, 10 % des patients ayant utilisé le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2, 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 cm^2 et 7,3 % des sujets traités par le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 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 cm^2 et à 3,8 % chez ceux qui avaient été traités par le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2.

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 cm^2 ou du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 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 cm^2 vs 1 % pour le placebo; vomissements : 2 % pour le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 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 dans les cas d'Alzheimer léger à modéré : Le Tableau 2 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 2 - Effets indésirables courants (fréquence ≥ 5 % et 2 fois plus élevée dans les groupes timbre transdermique 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 transdermique de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée‡

	Phase d'adaptation posologique (semaines 1 à 16)				Phase d'entretien (semaines 17 à 24)			
Effet indésirable	**Placebo n=302 (%)**	**Gélules de rivastigmine[a] n=294 (%)**	**Timbre transdermique de 10 cm^2 de rivastigmine n=291 (%)**	**Timbre transdermique de 20 cm^2 [b] de rivastigmine n=303 (%)**	**Placebo n=280 (%)**	**Gélules de rivastigmine 6 mg, 2 f.p.j. n=250 (%)**	**Timbre transdermique de 10 cm^2 de rivastigmine n=241 (%)**	**Timbre transdermique de 20 cm^2 [b] de rivastigmine n=263 (%)**
Affections du système nerveux								
Étourdisse-ments	2	6	2	6	0	2	< 1	2
Affections gastro-intestinales								
Nausées	5	21	7	17	< 1	4	1	6
Vomisse-ments	3	15	6	15	1	3	1	8
Diarrhée	3	5	6	9	< 1	< 1	1	2
Investigations								
Perte de poids	1	5	2	5	0	1	< 1	3

‡ 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 cm^2 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 3 présente les effets indésirables (fréquence ≥ 2 % dans les groupes traités par le timbre transdermique de rivastigmine) 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.

Tableau 3 - Effets indésirables (fréquence ≥ 2 % dans les groupes timbre transdermique 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 transdermique de rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée[‡]

	Placebo **N = 302**	**Gélules 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
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	1	1	0	2
Affections du système nerveux				
Étourdissements	2	7	2	7
Céphalées	2	6	3	4
Affections gastro-intestinales				
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
Affections psychiatriques				
Dépression	1	4	4	4
Insomnie	2	2	1	4
Anxiété	1	2	3	3
Infections et infestations				
Infection urinaire	1	1	2	2
Investigations				
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 généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie	1	6	2	3
Fatigue	1	1	2	2

[a] L'utilisation du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 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 ≤ 2,2 % des patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine et chez ≤ 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 le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2.

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 4 (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées).

Tableau 4 - 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 (%)**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	16 (6,3)	20 (6,9)	11 (3,6)
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)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12 (4,0)	24 (8,2)	31 (10,2)
Irritation au site 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)

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 10.3 Pharmacocinétique, Absorption), pour connaître les répercussions du point d'application choisi sur les concentrations plasmatiques de rivastigmine).

Accident vasculaire cérébral dans les cas d'Alzheimer léger à modéré : Dans l'essai clinique de 24 semaines contrôlé par placebo ayant porté sur l'emploi du timbre 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 timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2, à 0,7 % dans le groupe timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 et à 0,3 % dans le groupe placebo. Dans les groupes timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 et placebo, ces accidents ont été mortels. La fréquence des accidents vasculaires cérébraux était plus faible dans les essais cliniques contrôlés sur les gélules de rivastigmine menés auprès de la même population de patients.

Démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère
Dans l'essai clinique comparatif US44, réalisé à double insu avec double placebo chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère (score de 3 à 12 au MMSE), 716 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 ou le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2. Cette étude de 24 semaines était divisée en deux phases : une phase d'adaptation posologique de 8 semaines, puis une phase d'entretien de 16 semaines. La fréquence globale d'effets indésirables a été comparable dans les deux groupes (timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 : 75 %; timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 : 73 %), et plus élevée chez les patients atteints de démence grave, sans égard au traitement administré (81 % chez les patients ayant un score de ≤ 9 au MMSE; 67 % chez ceux dont le score au MMSE était de 10 à 12).

Effets indésirables menant à l'abandon du traitement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère : En tout, 125 (17,5 %) patients ont cessé la prise du médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable. Le nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables a été plus élevé sous le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 que sous le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 (20,6 % vs 14,5 %). Le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables graves a également été plus élevé avec le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 qu'avec le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 (8 % vs 4 %, respectivement).

L'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement a été l'agitation, signalée à une fréquence de 2,8 % et de 2,2 %, respectivement, dans les groupes traités par le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 et le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2. Venaient ensuite les vomissements (2,5 % et 1,1 %), les nausées (1,7 % et 1,1 %), la perte d'appétit (1,7 % et 0,0 %), l'agression, la syncope, les chutes et la perte de poids (1,1 % et 0,3 % dans chaque cas) et la confusion (0,8 % et 1,1 %). Tous les autres effets indésirables qui ont mené à l'abandon sont survenus chez moins de 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes traités.

Chez les patients atteints de démence de type Alzheimer traités par le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables était plus élevé dans le sous-groupe atteint de démence sévère (score initial au MMSE ≤ 9) que chez les sujets atteints de démence modérément sévère (score initial au MMSE de 10 à 12), s'établissant à 26 % et à 15 %, respectivement. Cet écart associé à la sévérité de la démence n'était pas aussi manifeste chez les patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 (16 % et 12 %, respectivement). Parmi les patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables graves a également été plus élevé chez les sujets atteints de démence sévère au départ que chez ceux dont la démence était d'intensité modérément sévère (10 % vs 6 % des patients, respectivement; 4 % dans chaque sous-groupe traité par le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2).

Effets indésirables les plus fréquents chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère : Les effets indésirables observés le plus souvent chez les patients traités par le timbre transdermique de rivastigmine ont été l'agitation et l'érythème au point d'application. L'agitation était plus fréquente chez ceux qui étaient atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité sévère, sans égard à la dose du timbre transdermique de rivastigmine reçue (17 % chez les patients ayant un score initial au MMSE ≤ 9; 9 % chez ceux ayant un score initial au MMSE de 10 à 12). Les autres effets indésirables fréquents survenus plus souvent avec la dose la plus forte (le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2) ont été les chutes, l'insomnie et les troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, perte de poids, nausées, perte d'appétit; Tableau 5).

On a observé de l'agitation chez 12 % des patients sous le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 et 14 % de ceux sous le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2. Dans

chaque groupe, l'agitation a été plus fréquente chez les patients atteints de démence sévère. Les infections des voies urinaires et les hallucinations ont été plus fréquentes avec le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 qu'avec le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2.

Tableau 5 - Effets indésirables (fréquence ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes traités) observés lors de l'étude clinique comparative à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère

	Timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 [†] N = 355	**Timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 [††] N = 359**
Pourcentage total de patients ayant présenté un EI	75	73
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**9**	**7**
Éruption cutanée	2	1
Contusion	2	2
Affections du rein et des voies urinaires	**8**	**8**
Incontinence urinaire	3	3
Affections du système nerveux	**16**	**16**
Somnolence	3	3
Étourdissements	3	1
Syncope	2	2
Affections gastro-intestinales	**20**	**16**
Vomissements	7	3
Diarrhée	7	5
Nausées	6	3
Constipation	3	3
Affections psychiatriques	**31**	**27**
Agitation	12	14
Insomnie	7	4
Dépression	5	4
Anxiété	5	5
Confusion	3	4
Hallucinations	2	5
Comportement anormal	2	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**7**	**6**
Infection des voies respiratoires supérieures	3	3
Affections vasculaires	**7**	**6**

Hypertension	4	3
Hypotension	1	2
Infections et infestations	**18**	**19**
Infection des voies urinaires	8	10
Investigations	**12**	**8**
Perte de poids	7	3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	12	13
Chute	8	6
Lacération	3	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**12**	**8**
Perte d'appétit	5	1
Déshydratation	3	2
Hypokaliémie	2	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	**33**	**32**
Érythème au point d'application	13	12
Dermatite au point d'application	8	9
Prurit au point d'application	4	2
Irritation au point d'application	3	3
Fatigue	3	1
Œdème périphérique	2	3
Asthénie	2	1

† Les sujets du groupe affecté au timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 ont d'abord reçu le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 pendant 4 semaines, le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 pendant 4 autres semaines, puis le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 comme traitement d'entretien de la semaine 9 à la fin de l'étude.
†† Les sujets du groupe affecté au timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 ont reçu le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 du début à la fin de l'étude.
Environ 70 % des patients ont été exposés au médicament pendant plus de 12 semaines durant la phase d'entretien.

Réactions au point d'application chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère: Environ 25 % de l'ensemble des patients de chaque groupe traité ont éprouvé au moins une réaction au point d'application : érythème (> 10 % des patients), œdème, desquamation, crevasses, prurit, douleur, picotements et/ou sensation de brûlure. L'érythème au point d'application était généralement d'intensité légère à modérée; il a mené à l'abandon de l'étude chez 0,8 % des patients du groupe du timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 et 0,6 % de ceux du groupe du timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2. La dermatite, le prurit et l'irritation au point d'application ont également été très fréquents (Tableau 5).

Accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère : Dans l'essai US44, la fréquence globale d'accidents vasculaires cérébraux s'est établie à 2,3 % (8/355; IC à 95 % de 1,0 à 4,4) et à 0,8 % (3/359; IC à 95 % de 0,2

à 2,4) dans les groupes du timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 et du timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2, la différence de risque observée s'inscrivant à 1,4 % (IC à 95 % de -0,4 à -3,2).

8.3 Effets indésirables peu courants 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 semaines, 1643, pendant au moins 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 le 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.

Affections cardiaques : *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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquent :* prurit. *Rares :* érythème, eczéma, dermatite, éruption cutanée érythémateuse, ulcère cutané, hyperhidrose.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : *Rare :* acouphène.

Affections des organes de reproduction et du sein : *Rare :* hyperplasie bénigne de la prostate.

Affections du rein et des voies urinaires : *Fréquent :* incontinence urinaire. *Rares :* pollakiurie, hématurie, nycturie, insuffisance rénale.

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

Affections gastro-intestinales : *Fréquents :* constipation, gastrite, dyspepsie. *Rares :* reflux gastro-œsophagien, émission de selles sanglantes, ulcère gastro-duodénal, hématémèse, pancréatite, ptyalisme.

Affections hématologiques et du système lymphatique : *Fréquent :* anémie.

Affections hépatobiliaires : *Rare :* cholécystite.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : *Rares :* arthralgie, spasmes musculaires, myalgie.

Affections oculaires : *Rares :* cataracte, glaucome, vision trouble.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Rares :* dyspnée, bronchospasme, maladie pulmonaire obstructive chronique.

Affections vasculaires : *Rare :* hypotension, accident vasculaire cérébral.

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

Investigations : *Rares :* augmentation de la concentration sanguine de créatine kinase, augmentation de la concentration de lipase, augmentation de la concentration sanguine d'amylase, allongement de l'intervalle QT sur les tracés électrocardiographiques.

Lésions, intoxications et complications d'interventions : *Fréquent :* chute. *Rares :* fracture de la hanche, hématome sous-dural.

Troubles du métabolisme et de la 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.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *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.

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 gélules de rivastigmine : confusion (fréquente), résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (rares), ulcère duodénal (rare).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Le 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.

Affections cardiaques : maladie du sinus

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, cloques (y compris la formation de cloques au point d'application et sur tout le corps) et dermatite allergique (disséminée), syndrome de Stevens-Johnson.

Affections du système nerveux : intensification des tremblements chez des patients atteints de maladie de Parkinson qui ont été traités par le timbre transdermique de rivastigmine (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), convulsions, symptômes extrapyramidaux chez des patients atteints de démence de type Alzheimer, pleurothotonus (syndrome de Pise).

Affections hépatobiliaires : anomalies des taux d'enzymes hépatiques, pancréatite, hépatite, insuffisance hépatique

Affections psychiatriques : agression, agitation.

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 le 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 du timbre transdermique de rivastigmine ou l'abandon de ce médicament ont amené un soulagement des symptômes.

Affections vasculaires : hypertension

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction allergique/hypersensibilité au point d'application

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 rapportés lors de l'emploi du timbre transdermique de rivastigmine (voir la section 5 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; 5 SURDOSAGE).

Gélules de rivastigmine : Sont mentionnés ci-après d'autres effets indésirables, présentant un lien temporel avec l'administration de la 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.

Affections de la peau et du 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.

Affections gastro-intestinales : vomissements intenses accompagnés d'une rupture de l'œsophage, pancréatite (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Pancréas).

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 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques, Affections du système nerveux). Chez les patients japonais, l'érythème, l'œdème 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 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques, Troubles généraux et anomalies au site d'administration). Par ailleurs, la fréquence des réactions cutanées au point d'application ayant mené à l'abandon du traitement, qui était de ≤ 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Compte tenu de ses effets pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée conjointement avec des médicaments anticholinergiques et cholinomimétiques, vu le risque d'effets additifs menant à une activité cholinergique accrue. Le timbre transdermique de rivastigmine peut interagir avec les cholinomimétiques, les anticholinergiques, les relaxants musculaires de type succinylcholinique pendant l'anesthésie.

Utilisation avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc : La prudence s'impose lors de l'utilisation de la rivastigmine en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et une surveillance clinique (ECG) peut s'avérer nécessaire. Ce sont notamment, mais sans s'y limiter : les antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine), les antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol), certains antidépresseurs (p. ex., citalopram, escitalopram, amitriptyline), d'autres antipsychotiques (p. ex., dérivés de la phénothiazine, sertindole, pimozide, ziprasidone), les agents qui augmentent la motilité gastro-intestinale (p. ex., cisapride), les antihistaminiques (p. ex., mizolastine), certains antibiotiques (p. ex., clarithromycine, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine) et les antipaludiques (p. ex., halofantrine).

9.3 Interactions médicament-comportement

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 %.

9.4 Interactions médicament-médicament

Pour évaluer le risque d'interactions entre la rivastigmine administré 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.

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

Emploi avec des psychotropes : Dans les essais cliniques contrôlés sur les gélules de rivastigmine, peu de patients ont reçu des neuroleptiques, des antidépresseurs (p. ex. citalopram, escitalopram, amitriptyline), des antipsychotiques (p. ex. dérivés de la phénothiazine, sertindole, pimozide, ziprasidone) ou des anticonvulsivants; on dispose donc de renseignements limités sur l'interaction de la rivastigmine avec 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 section 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme).

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 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 %), hypoglycémiants oraux (3 %), acide salicylique et dérivés (28 %).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n’a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n’a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n’a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

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 CI50 que voici : cortex : 1,7 x 10 5 mol; hippocampe : 1,5 x 10 5 mol; corps strié : 2,0 x 10 5 mol et protubérance annulaire / bulbe rachidien : 2,0 x 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 (CI50: 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 (CI50 : cortex : 0,22 mg/kg; hippocampe : 0,27 mg/kg; corps strié : 0,28 mg/kg et protubérance annulaire / bulbe rachidien : 0,27 mg/kg).

Enfin, l'administration, 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.

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).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption de la rivastigmine contenue dans le dispositif transdermique du timbre transdermique de rivastigmine 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), à l'état d'équilibre.

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 cm^2 à le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2, et par un facteur de 4,9 lors du passage du timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 à le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2.

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_{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 cm^2 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

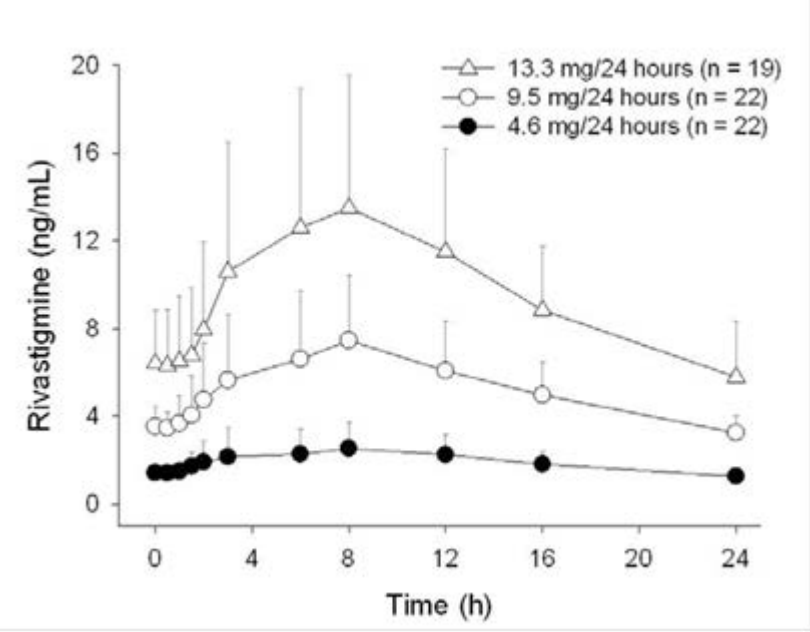
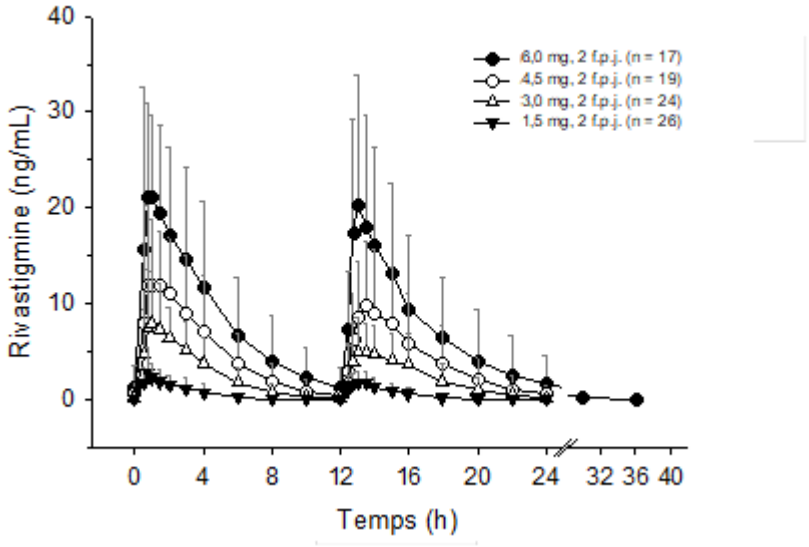


Figure 2 - Concentrations plasmatiques de rivastigmine par suite de l'administration orale de gélules (2 fois par jour)



Lors d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique et visant à comparer directement la voie transdermique (timbre de 10 cm^2) 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 4 POSOLOGIE ET 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions au point d'application (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 ($t_{½}$) 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).

Élimination

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 C^{14}, 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.

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 :

- 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.

Populations et états pathologiques particuliers

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

- **Personnes âgées :** 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.

- **Polymorphisme génétique :** La pharmacocinétique de la rivastigmine chez les patients présentant une déficience de la butyrylcholinestérase est inconnue (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polymorphisme génétique).

- **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 que l'ASC 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 7.1 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 s'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 7.1 Populations particulières).

- **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).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

Plier le timbre usagé en deux en pressant les surfaces adhésives ensemble, puis le jeter en lieu sûr.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Conserver RIVASTIGMINE PATCH dans sa pochette scellée jusqu'au moment de son utilisation.

On doit éviter tout contact des yeux avec les doigts après avoir manipulé RIVASTIGMINE PATCH.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

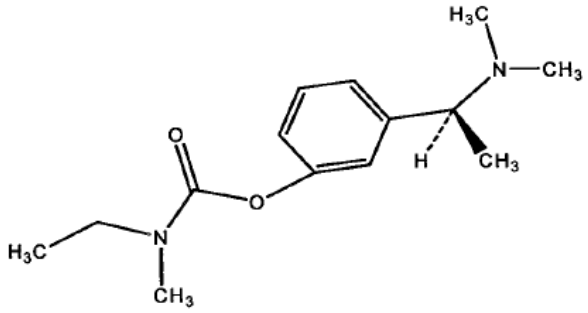
Nom propre : rivastigmine

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

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

Masse moléculaire : 250,3 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : liquide hygroscopique visqueux, clair, incolore ou tirant sur le jaune ou le brun très pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et très soluble dans l'éther diéthylique, l'éthanol anhydre et l'heptane.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée – Étude 2320 (étude internationale de 24 semaines)

L'efficacité du timbre transdermique de 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 cm^2 ou le timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 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 16e 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 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude 2320 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	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 de rivastigmine 10 cm^2 (transdermique) timbre de rivastigmine 20 cm^2 (transdermique) Gélules de rivastigmine à 6 mg, 2 f.p.j. (orale) Placebo identique Essai de 24 semaines	n = 291 n = 303 n = 294 n = 302	73,6 (50-90 ans)	Hommes : 33,4 % Femmes : 66,6 %

‡ Dose cible du timbre/des gélules

Évaluations de l'efficacité : L'efficacité du dispositif transdermique de rivastigmine 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 validés 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.

Démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère – Étude US44

Lors de cet essai comparatif à double insu, 716 patients ont été affectés au hasard à l'un des traitements suivants, selon un rapport de 1:1 : timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 (13,3 mg/24 heures) ou timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 (4,6 mg/24 heures). L'étude, qui a duré 24 semaines, comportait une phase d'adaptation posologique de 8 semaines et une phase d'entretien de 16 semaines. Les patients avaient fait l'objet d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable d'après les critères du NINCDS-ADRDA et affichaient un score de 3 à 12 au MMSE. S'ils suivaient un traitement d'entretien par la mémantine ou un autre psychotrope dont la dose était stable, ils pouvaient le poursuivre. Tous étaient ambulatoires; certains étaient autonomes, d'autres non, et ils habitaient dans la communauté. La plupart (89 %) d'entre eux vivaient chez eux en compagnie d'un aidant.

Au moment de la répartition aléatoire, environ la moitié des patients inscrits affichaient un score de 10 à 12 au MMSE; le quart des patients, un score de 7 à 9; et le reste, un score de 3 à 6. Dans cette étude, un score initial de 10 à 12 au MMSE correspondait à une démence d'intensité modérément sévère. Les scores initiaux à l'échelle ADCS-ADL-SIV (*Alzheimer's*

Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living - Severe Impairment Version) indiquent que la majorité des patients ne souffraient pas d'incontinence (89 %), étaient capables d'une hygiène corporelle de base (76 %) et avaient un certain degré d'habileté verbale (62 %). Ils avaient surtout besoin de surveillance ou d'aide pour prendre un bain ou une douche (75 %) et pour s'habiller (64 %), et parfois pour faire leur toilette (42 %) et pour manger (39 %).

L'âge moyen des patients était de 77 ans (valeurs extrêmes : 51 et 96 ans). Environ 64 % d'entre eux étaient des femmes, et 36 %, des hommes, dont 87 % étaient de race blanche, 7 %, de race noire, 1 % de race asiatique et les 5 % restants, d'autres origines ethniques.

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 (13,3 mg/24 h) ou le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 (4,6 mg/24 h), selon un rapport de 1:1. Dans le groupe timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2, le traitement a été amorcé à 4,6 mg/24 h. Les sujets du groupe timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 ont d'abord reçu 4,6 mg/24 h pendant 4 semaines, puis 9,5 mg/24 h pendant 4 autres semaines, et enfin 13,3 mg/24 h à partir de la semaine 9 pour une durée prévue de 16 semaines (la durée d'exposition moyenne à le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 durant la phase d'entretien a été de 16 semaines; environ 70 % des patients y ont été exposés pendant au moins 12 semaines). La dose pouvait être réduite durant les phases d'adaptation et d'entretien en cas de piètre tolérance.

Tableau 7 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude US44 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
US44	Essai contrôlé à double insu et double feinte	Timbre de rivastigmine 15 cm^2 (transdermique) Timbre de rivastigmine 5 cm^2 (transdermique) Étude de 24 semaines (phase d'adaptation posologique de 8 semaines et une phase d'entretien de 16 semaines)	n=338 n=335	77,0 (51-96 ans)	Hommes : 36% Femmes : 64%

Évaluations de l'efficacité : L'efficacité a été évaluée après 24 semaines de traitement à double insu (dont 16 semaines sous timbre de rivastigmine 15 cm^2), d'après la variation des scores obtenus au départ sur deux échelles distinctes, dont l'une mesurait la fonction cognitive (*Severe Impairment Battery,* ou SIB) et l'autre, la capacité fonctionnelle globale (ADCS-ADL-SIV).

L'échelle SIB est une échelle de 40 items qui évalue la fonction cognitive chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avancée. Les domaines évalués comprennent la mémoire, le langage, l'attention, l'orientation, la capacité visuospatiale et constructive, l'interaction sociale, la praxie et l'orientation à l'appel du nom. Le score total s'inscrit entre 0 et 100; plus le score est bas, plus la fonction cognitive est faible.

L'échelle ADCS-ADL-SIV sert à mesurer la capacité fonctionnelle globale. Administrée par l'aidant, elle évalue 19 items relatifs aux activités essentielles et instrumentales de la vie quotidienne. Le score total, qui est calculé en additionnant les scores obtenus pour chacun des items, s'inscrit entre 0 et 54; plus il est bas, plus la capacité fonctionnelle est faible.

Les paramètres d'efficacité secondaires évalués à la semaine 24 comprenaient le score à l'échelle ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change*), et la variation du score initial au NPI-12 (*Neuropsychiatric Inventory*). L'ADCS-CGIC permet une évaluation globale et complète de l'état mental et cognitif, du comportement et de la capacité fonctionnelle; l'évaluation est faite par le médecin, en collaboration avec l'aidant. Le NPI-12 évalue toute une gamme de comportements et de troubles psychiatriques observés chez les patients atteints de démence, d'après la détresse ressentie par l'aidant et les constatations de celui-ci quant à la fréquence et à la sévérité des comportements du patient.

14.2 Résultats de l'étude

Démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée – Étude 2320

Les résultats illustrés sont ceux qui ont été recueillis auprès de la population en intention de traiter (IDT). 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 IDT-RADO.

Le Tableau 8 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 8 - Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude de base à double insu 2320 de 24 semaines chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée

	Placebo	Gélules de rivastigmine 6 mg, 2 f.p.j.	Timbre de rivastigmine 10 cm^2	Timbre de rivastigmine 20 cm^2 [3]
Population en IDT-RADO	N = 282	N = 256	N = 251	N = 264
ADAS-Cog	(n = 281)	(n = 253)	(n = 248)	(n = 262)
Moyenne au départ ± écart type	28,6 ± 9,9	27,9 ± 9,4	27,0 ± 10,3	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
Valeur p vs placebo		0,003[MD1]	0,005[MD1]	<0,001[MD1]
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 p 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 cm^2 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans la population en IDT-RADO définie dans le protocole, les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 (N = 251), du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2 (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 cm^2 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 24e semaine de traitement (population en IDT-RADO) dans l'étude 2320 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée

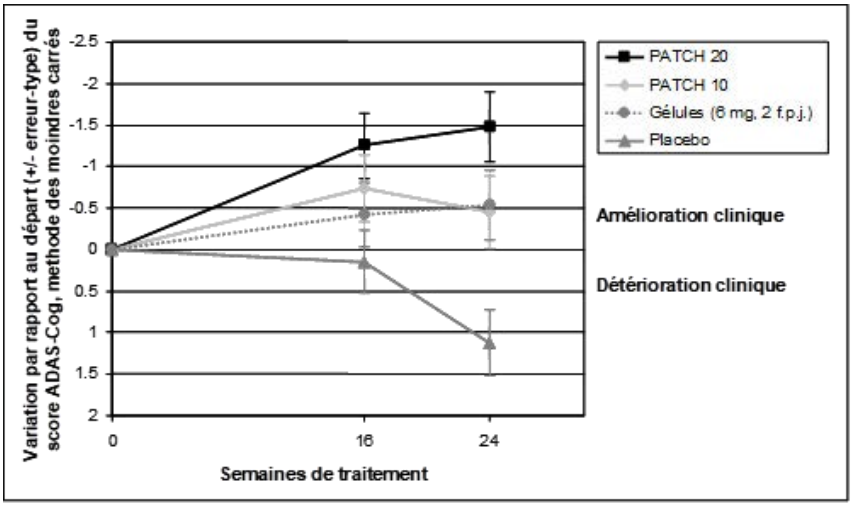
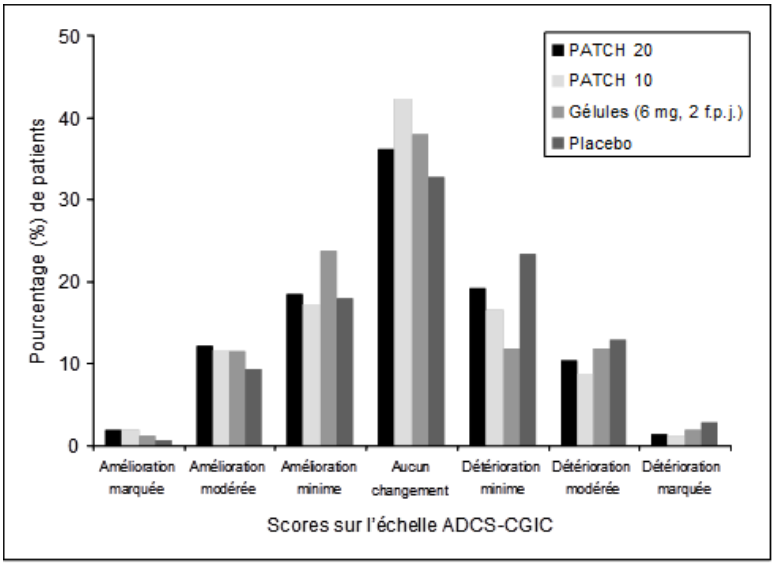


Figure 4 -Répartition des scores obtenus sur l'échelle ADCS-CGIC à la 24e semaines de traitement (population en IDT-RADO) dans l'étude 2320 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée



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 24e semaine chez les patients traités à l'aide du timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 ou du timbre transdermique de rivastigmine 20 cm^2, ou des gélules de rivastigmine que chez les patients ayant reçu un placebo.

Démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère – Étude US44
Environ 65 % des patients soumis à la répartition aléatoire ont terminé l'étude, dans un groupe comme dans l'autre. Le résumé des résultats obtenus quant aux coparamètres principaux de l'efficacité sont présentés dans le tableau suivant; ils portent sur les 673 patients inclus dans l'ensemble d'analyse intégral modifié (EAIM), soit ceux pour qui l'on dispose de données initiales et de données recueillies à la semaine 24 (fin de la phase d'entretien), ou à un moment compris entre ces deux points (semaine 8 [fin de la phase d'adaptation posologique] ou semaine 16). En l'absence du score total sur les échelles SIB ou ADCS-ADL-SIV à la semaine 24, on a utilisé les données recueillies au dernier point de mesure (report en aval de la dernière observation, RADO).

Les résultats obtenus à 24 semaines quant aux deux paramètres d'efficacité principaux sont résumés au Tableau 9.

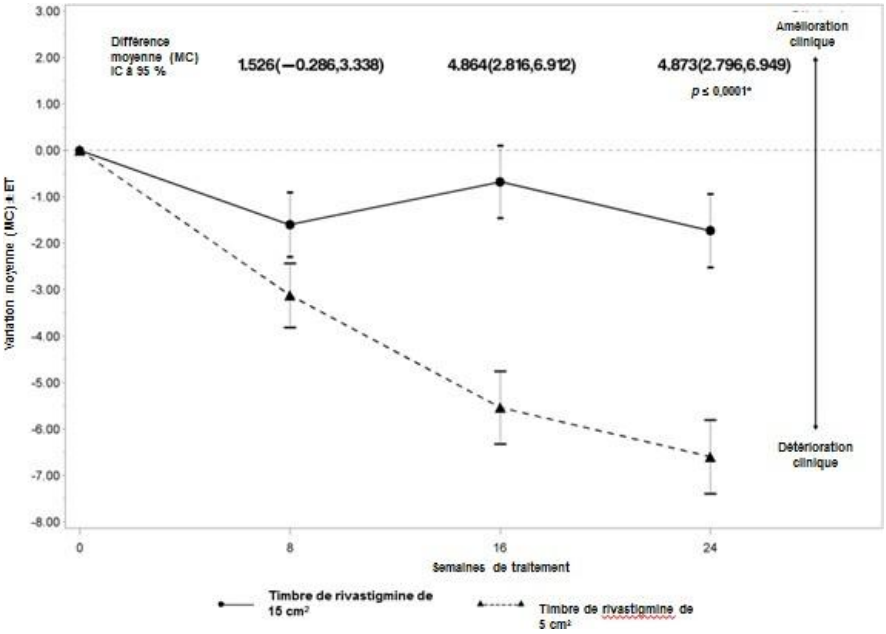
Tableau 9 - Variation des coparamètres principaux de l'efficacité par rapport au départ dans l'étude US44 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère

EAIM (RADO)	**Timbre transdermique de rivastigmine 15 cm² 13,3 mg/24h** N = 338	**Timbre transdermique de rivastigmine 5 cm² 4,6 mg/24h** N = 335
Score total à l'échelle SIB (fonction cognitive)		
n, départ	(n = 336)	(n = 334)
Valeur moyenne au départ ± e.-t.	69,3 ± 21,54	68,3 ± 22,79
n, semaine 24	n = 313	n = 316
Variation moyenne (du début à la semaine 24) ± e.-t.	-1,6 ± 13,5	-6,4 ± 14,0
Variation moyenne (MC) à la semaine 24 ± e.- t.	-1,7 ± 0,79	-6,6 ± 0,79
Différence moyenne (MC; IC à 95 %)[1]	4,9 (2,80 – 6,95)	
Valeur de *p*[1]	< 0,0001†	
Score total à l'échelle ADCS-ADL-SIV (capacité fonctionnelle)		
n, départ	(n = 333)	(n = 319)
Valeur moyenne au départ ± ET	29,7 ± 11,29	29,1 ± 11,94
n, semaine 24	n = 310	n = 303
Variation moyenne (du début à la semaine 24) ± ET	-2,6 ± 6,8	-3,6 ± 7,7
Variation moyenne (MC) à la semaine 24 ± ET	-2,4 ± 0,41	-3,6 ± 0,42
Différence moyenne (MC; IC à 95 %)[1]	1,2 (0,16, 2,32)	
Valeur de *p*[1]	0,0247†	

† $p \leq 0,05$
EAIM : ensemble d'analyse intégral modifié RADO : report en aval de la dernière observation MC : moindres carrés
ET : erreur-type
[1] Analyse de covariance dont les facteurs comprenaient le traitement et les centres d'étude (groupés), et le score initial (SIB ou ADCS-ADL-SIV, respectivement) comme covariable Fenêtre pour l'analyse de la semaine 24 : jour 141 – fin du traitement + 2 jours

D'après l'analyse rétrospective par sous-groupes (sévérité de la démence), les résultats obtenus quant à la capacité fonctionnelle (ADCS-ADL-SIV; Tableau 9) reposent principalement sur le sous-groupe atteint de démence modérément sévère (score initial de 10 à 12 au MMSE). Des effets cliniquement significatifs sur la fonction cognitive (score total à l'échelle SIB) étaient manifestes dans les deux sous-groupes de l'étude US44.

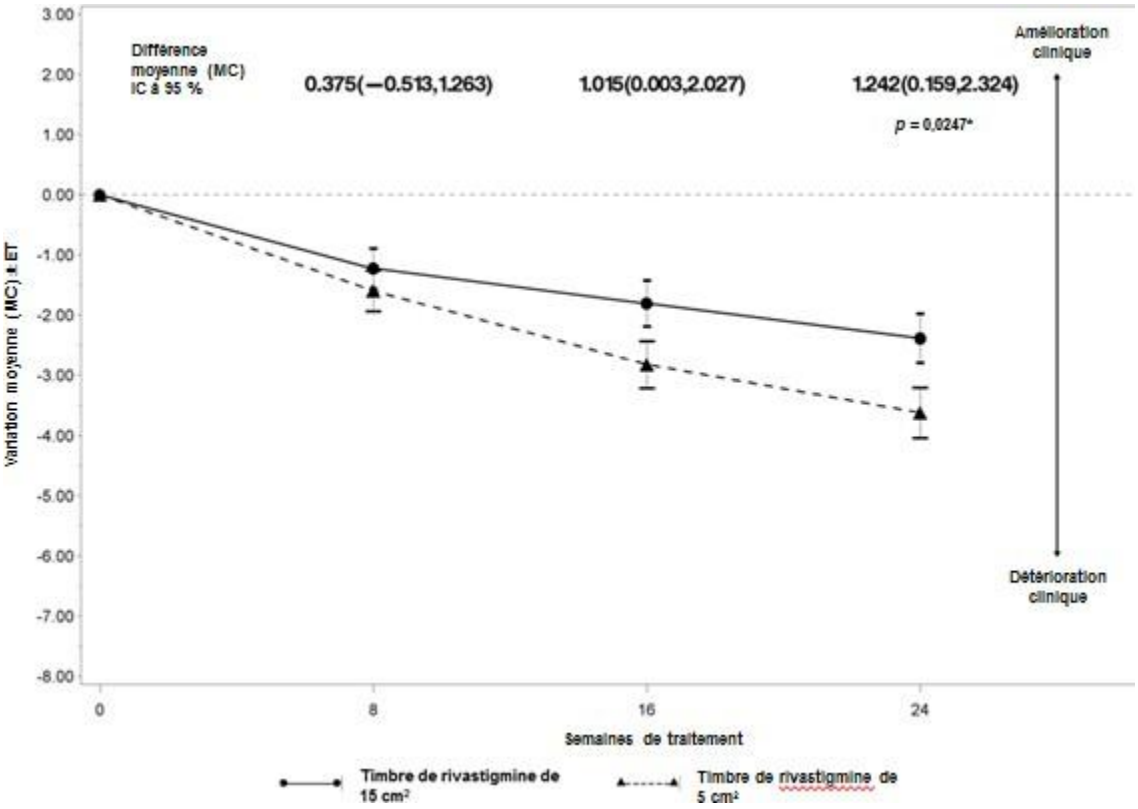
Figure 5 - Variation du score total initial à l'échelle SIB dans le temps (EAIM–RADO) dans l'étude US44 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère



La moyenne des moindres carrés et l'erreur-type associée à cette moyenne sont issues d'une analyse de covariance avec correction pour les centres d'étude groupés et le score initial.
*Seuil de signification statistique de 0,05

Les sujets du groupe affecté au timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 ont d'abord reçu le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 pendant 4 semaines, le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 pendant 4 autres semaines, puis le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 comme traitement d'entretien de la semaine 9 à la fin de l'étude. Les sujets du groupe affecté au timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 ont reçu du timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 du début à la fin de l'étude.

Figure 6 - Variation du score total initial à l'échelle ADCS-ADL-SIV dans le temps (EAIM–RADO) dans l'étude US44 chez les patients avec démence de type Alzheimer d'intensité modérément sévère à sévère



La moyenne des moindres carrés et l'erreur-type associée à cette moyenne sont issues d'une analyse de covariance avec correction pour les centres d'étude groupés et le score initial.
*Seuil de signification statistique de 0,05
Les sujets du groupe affecté au timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 ont d'abord reçu le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 pendant 4 semaines, le timbre transdermique de rivastigmine 10 cm^2 pendant 4 autres semaines, puis le timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 comme traitement d'entretien de la semaine 9 à la fin de l'étude. Les sujets du groupe affecté au timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 ont reçu le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 du début à la fin de l'étude.

Paramètres d'efficacité secondaires
La différence entre les groupes quant à la répartition des scores à l'échelle ADCS-CGIC était significative et favorable au timbre transdermique de rivastigmine 15 cm^2 plutôt qu'à le timbre transdermique de rivastigmine 5 cm^2 (EAIM-RADO). Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements quant au score au NPI-12 à la semaine 24.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude ouverte de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée auprès de 36 sujets sains dans le but de comparer la biodisponibilité de la rivastigmine après l'administration d'une dose unique du timbre transdermique RIVASTIGMINE PATCH 15 (rivastigmine) à 13,3 mg/24 h (Pharmascience Inc.) et du timbre transdermique EXELON® PATCH 15 (rivastigmine) à 13,3 mg/24 h (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Les données de 35 sujets sont comprises dans l'analyse pharmacocinétique et statistique. Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Rivastigmine (1 x 27 mg/timbre) À partir de données mesurées Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h/ml)	192,16 207,63 (37,8)	197,97 218,38 (44,5)	97,2	92,5 – 102,1
ASC_I (ng·h/ml)	192,91 208,31 (37,7)	198,73 219,01 (44,3)	97,2	92,5 – 102,1
C_{max} (ng/ml)	10,44 11,27 (38,5)	10,94 12,29 (49,0)	95,4	89,8 – 101,3
T_{max}[3] (h)	13,1 (43,6)	11,8 (45,8)		
$T_{½}$[3] (h)	4,6 (39,3)	4,5 (35,9)		

[1] RIVASTIGMINE PATCH 15 (rivastigmine) à 13,3 mg/24 h, Pharmascience Inc.
[2] EXELON® PATCH 15 (rivastigmine) à 13,3 mg/24 h, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
[3] Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 DL_{50} 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 DL_{50} calculées lors des études toxicologiques figurent au Tableau 10.

Tableau 10

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

Les résultats de ces études 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 11 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 11

Espèce	Durée de l'étude (semaines)	Voie d'administration	Nombre d'animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour)
Souris	8 13 104	orale (gav.) orale (ration alim.) orale (gav.)	5M, 5F 10M, 10F 70M, 70F	0; 0,38; 0,78; 1,56; 2,5; 3,13; 6,25 0; 0,13; 0,5-75,0; 1,5 0; 0,25; 0,63; 1,56

Rat	2 2 4 13 26 52 + 104	orale (gav.) i.v. orale (gav.) orale (gav.) orale (gav.) orale (gav.) orale (gav.)	10M 15M, 15F 10M, 10F 10M 15M, 15F 25M, 25F 75M, 75F	0,03; 0,25; 2,50 0; 0,5; 2,5 0; 0,38; 1,5; 3,75 0; 0,13; 0,5-6,0; 1,50 0; 0,11; 0,45; 1,50 0; 0,13; 0,38; 1,13; 1,88 0; 0,13; 0,38; 1,13
Chien	2 2 4 4 26 52	orale (gav.) i.v. orale (gav.) orale (gav.) orale (gav.) orale (gav.)	1M, 1F 2M, 2F 3M, 3F 3M, 3F 3M, 3F 4M, 4F	0,06; 0,63; 2,50-1,88 0; 0,09; 0,47 0; 0,04; 0,38; 2,25-1,88 0; 0,11; 0,19; 0,26 0; 0,11; 0,45; 1,58 0; 0,19; 0,38; 1,56-1,31
Singe	2	orale (gav.)	1M, 1F	1,88 (jours 1-7) 2,50 (jours 8-10) 3,75 (jours 11-13) 6,25 (jour 14)

Souris : Lors d'études multidoses réalisées chez la souris, la dose toxique de rivastigmine s'est établie à 2,5 mg/kg/jour par suite de l'administration par gavage oral. L'administration, dans la ration alimentaire, de doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour a causé la mort d'un animal pendant la 14^{e} semaine; celui-ci avait 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 9). On croit avoir décelé une légère réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments. L'activité de la butyrylcholinestérase dans le plasma a diminué de 15 ou de 29 % et de 6 ou de 14 % le 6e et le 14e 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 12 donne un bref aperçu de toutes les études menées sur la toxicité de doses répétées.

Tableau 12

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 (jours 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 4e 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 larmoiement 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, médicamentés 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.

Génotoxicité

La rivastigmine ne s'est pas révélée mutagène lors des épreuves suivantes : test d'Ames, déclenchement de la synthèse réparatrice de l'ADN, test du micronoyau *in vivo* chez la souris et test à l'HGPRT sur les cellules V79 de hamster chinois. La recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans les cellules V79 de hamster chinois n'a permis de déceler un accroissement des aberrations qu'en présence d'enzymes du métabolisme hépatique et d'une concentration au moins 10 000 fois supérieure à celle qu'on est susceptible de trouver dans le plasma humain.

Cancérogénicité

Les études 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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.

Toxicologie particulière

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).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. EXELON® PATCH; Timbre transdermique 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24h et 13,3 mg/24h, numéro de contrôle de la présentation 306444, Monographie de produit, Knight Therapeutics Inc. 2026-06-24.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrRIVASTIGMINE PATCH 5
PrRIVASTIGMINE PATCH 10
PrRIVASTIGMINE PATCH 15

timbre transdermique de rivastigmine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **RIVASTIGMINE PATCH** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RIVASTIGMINE PATCH**.

Mises en garde et précautions importantes

Ne portez pas plus d'un timbre transdermique à la fois. C'est potentiellement dangereux et peut entraîner des conséquences nécessitant des soins d'urgence. Si vous appliquez par erreur plus d'un timbre RIVASTIGMINE PATCH, retirez tous les timbres et consultez un médecin **sans tarder**.

Pourquoi RIVASTIGMINE PATCH est-il utilisé ?

RIVASTIGMINE PATCH est utilisé chez les adultes pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer (un type de démence) légère à modérément sévère.

Comment RIVASTIGMINE PATCH agit-il ?

RIVASTIGMINE PATCH fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la cholinestérase ». Les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer présentent de faibles taux d'acétylcholine dans le cerveau. Il s'agit d'une substance qui semble nécessaire à la mémoire et à d'autres fonctions mentales. RIVASTIGMINE PATCH bloque une enzyme qui décompose l'acétylcholine, appelée acétylcholinestérase. Par conséquent, la quantité d'acétylcholine augmente dans le cerveau. RIVASTIGMINE PATCH est utilisé pour traiter les symptômes de la démence et ne guérit pas la maladie.

Quels sont les ingrédients dans RIVASTIGMINE PATCH ?

Ingrédients médicinaux : rivastigmine

Ingrédients non médicinaux : copolymère d'acrylates, poly(butylméthacrylate, méthacrylate de

méthyle), adhésif acrylique, acétate d'éthyle, adhésif de silicone appliqué à une couche externe de polymère souple imprimée par transfert thermique avec ruban encreur AXR 600 (résine, cire), film de polyester enduit de silicone et film de polyester fluoré.

RIVASTIGMINE PATCH est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Timbre transdermique : 4,6 mg/24 h (RIVASTIGMINE PATCH 5), 9,5 mg/24 h (RIVASTIGMINE PATCH 10) et 13,3 mg/24 h (RIVASTIGMINE PATCH 15).

Ne prenez pas RIVASTIGMINE PATCH si :

- Vous êtes allergique à la rivastigmine ou à d'autres ingrédients de RIVASTIGMINE PATCH.
- Vous êtes allergique à un médicament semblable (p. ex., un dérivé du carbamate).
- Vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique cutanée à des timbres à la rivastigmine. La réaction cutanée :
    - s'est étendue au-delà de la taille du timbre et/ou était plus grave au point d'application du timbre (comme des cloques, une aggravation de l'inflammation de la peau, de l'enflure);
    - ne s'est pas atténuée dans les 48 heures suivant le retrait du timbre.
- Vous avez déjà eu une réaction cutanée grave pendant le port de timbres ou la prise de gélules ou d'une solution orale à la rivastigmine. Il s'agissait notamment d'une réaction s'étendant sur de grandes surfaces de votre corps ou de cloques sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.
- Vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (p. ex., des battements de cœur irréguliers).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIVASTIGMINE PATCH, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez actuellement d'une maladie qui affecte votre cœur et/ou vos vaisseaux sanguins (p. ex., maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive).
- vous vous évanouissez parfois de manière inexpliquée.
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- vous prenez actuellement d'autres médicaments.
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'un ulcère dans l'estomac ou les intestins.
- vous avez un risque accru de présenter des ulcères (p. ex., si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou des doses élevées d'acide acétylsalicylique [AAS]).
- vous éprouvez actuellement ou avez déjà éprouvé des difficultés à uriner.
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de convulsions (p. ex., épilepsie).
- vous souffrez d'une maladie respiratoire qui affecte la respiration (p. ex., asthme ou maladie pulmonaire obstructive).

- vous pesez moins de 50 kg. Vous êtes plus susceptible de ressentir des effets indésirables lors de votre traitement avec RIVASTIGMINE PATCH.
- vous prévoyez de subir une opération sous anesthésie générale (médicament qui vous endort).
- vous présentez des mouvements involontaires et incontrôlés du corps, du visage ou des membres (trouble extrapyramidal). RIVASTIGMINE PATCH peut aggraver vos symptômes.
- vous avez un risque accru de présenter des troubles d'arythmie cardiaque grave, voire mortelle. Les facteurs de risque sont notamment les suivants :
    - vous présentez une insuffisance cardiaque.
    - vous avez récemment eu une crise cardiaque.
    - vous avez un rythme cardiaque plus lent que d'habitude.
    - un professionnel de la santé vous a dit que vous aviez un faible taux de potassium ou de magnésium dans le sang.
    - vous avez des antécédents familiaux de troubles du rythme cardiaque.
    - vous prenez des médicaments connus pour provoquer des troubles du rythme cardiaque.
- vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou avez l'intention de tomber enceinte.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

RIVASTIGMINE PATCH peut provoquer des effets indésirables graves, dont :

- **Des réactions allergiques cutanées :** celles-ci peuvent apparaitre à tout moment de votre traitement avec RIVASTIGMINE PATCH. Les réactions cutanées au point d'application du timbre sont souvent de gravité légère à modérée. Cependant, des réactions cutanées plus graves peuvent survenir. Prévenez votre professionnel de la santé **immédiatement** si :
    - vous présentez une réaction allergique cutanée qui s'étend au-delà du point d'application du timbre.
    - vous présentez des réactions cutanées graves au point d'application du timbre (p. ex., des rougeurs, des enflures, des cloques ou des lésions cutanées).
    - les symptômes ne s'améliorent pas dans les 48 heures suivant le retrait du timbre.
- **Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)** (éruption cutanée grave) : cette réaction cutanée rare, grave et potentiellement mortelle a été rapportée chez des patients utilisant RIVASTIGMINE PATCH. Arrêtez de porter le timbre RIVASTIGMINE PATCH et consultez un médecin **immédiatement** si vous présentez ces symptômes :
    - une éruption cutanée grave ou toute autre réaction cutanée importante comme la formation de cloques ou une desquamation des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des organes génitaux.
    - de la fièvre, des frissons, des maux de tête, une toux, des courbatures ou un gonflement des ganglions.
- **Troubles du rythme cardiaque** : certains inhibiteurs de la cholinestérase, comme le timbre RIVASTIGMINE PATCH, peuvent provoquer des troubles importants du rythme cardiaque

tels que :

- **Syndrome de l'allongement de l'intervalle QT** (trouble du rythme cardiaque où le muscle cardiaque met plus de temps à se contracter et à se relâcher que d'habitude).
- **Torsade de pointes** (rythme cardiaque irrégulier potentiellement mortel) chez les patients présentant des facteurs de risque.

- **Symptômes extrapyramidaux :** RIVASTIGMINE PATCH peut aggraver certains troubles du système nerveux, tels que la lenteur ou l'incapacité à contrôler ses mouvements, les tremblements, les convulsions et les troubles de la marche. Votre professionnel de santé surveillera ces symptômes pendant le traitement par RIVASTIGMINE PATCH.

- **Troubles gastro-intestinaux :**
  - Il s'agit notamment de nausées intenses, de vomissements et de diarrhées, en particulier au début du traitement ou lorsque la dose est augmentée. Vous risquez de vous déshydrater si ces effets ne sont pas pris en charge. Vous ou votre aidant devez toujours surveiller ces effets indésirables lors de votre traitement. Prévenez votre professionnel de la santé si ces symptômes persistent. Votre dose doit peut-être être ajustée ou réduite.
  - Les inhibiteurs de la cholinestérase, comme le timbre RIVASTIGMINE PATCH, peuvent également provoquer une augmentation de la sécrétion d'acide dans l'estomac. Cela peut entraîner des saignements dans le tractus gastro-intestinal.
- **Pancréatite** (inflammation du pancréas) : peut avoir lieu peu de temps après le début du traitement, voire après plusieurs mois ou années de traitement par RIVASTIGMINE PATCH.

Consultez le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » pour obtenir plus d'informations sur ces effets indésirables graves ainsi que d'autres.

Conduite et utilisation de machines : votre professionnel de la santé vous indiquera si, compte tenu de votre maladie, vous pouvez conduire un véhicule ou utiliser des machines en toute sécurité. RIVASTIGMINE PATCH peut donner des vertiges ou provoquer de la somnolence, surtout au début de votre traitement ou lorsque la dose est augmentée. Si vous ressentez les effets de RIVASTIGMINE PATCH, ne conduisez pas et n'utilisez aucun outil ou machine.

Grossesse : il n'existe pas de données concernant les risques de RIVASTIGMINE PATCH sur la santé de l'enfant à naître. Par conséquent, vous ne devez pas l'utiliser si vous pouvez tomber enceinte, à moins que votre professionnel de la santé n'ait déterminé que les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour votre bébé. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement avec RIVASTIGMINE PATCH, informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : il n'existe pas de données concernant le passage de RIVASTIGMINE PATCH dans le lait maternel et le danger potentiel que cela représente pour le bébé allaité. Par conséquent, RIVASTIGMINE PATCH n'est pas recommandé lors de l'allaitement. Discutez avec votre

professionnel de la santé des autres moyens de nourrir votre bébé pendant votre traitement avec RIVASTIGMINE PATCH.

Chirurgie : informez tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. RIVASTIGMINE PATCH peut accentuer les effets de certains relaxants musculaires utilisés lors des anesthésies.

Examens de santé et dépistage :

- La maladie d'Alzheimer et les inhibiteurs de la cholinestérase comme RIVASTIGMINE PATCH peuvent entraîner un manque d'appétit et/ou une perte de poids importante. Votre professionnel de la santé surveillera de près votre appétit et votre poids tout au long de votre traitement avec RIVASTIGMINE PATCH.
- Votre professionnel de la santé pourra également surveiller votre fréquence cardiaque pendant cette période.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RIVASTIGMINE PATCH :

- Les autres inhibiteurs de la cholinestérase ou cholinomimétiques (utilisés dans le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer, des démences, de la myasthénie grave [une maladie neuromusculaire auto-immune], ou dans le traitement du glaucome ou de la rétention urinaire)
- Les médicaments anticholinergiques (utilisés dans le traitement de diverses conditions telles que l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC], l'hyperactivité de la vessie, les troubles gastro-intestinaux et les symptômes de la maladie de Parkinson)
- Les médicaments connus pour allonger une partie du rythme cardiaque, appelée « intervalle QT ». Il peut s'agir de :
  - médicaments utilisés dans le traitement d'un rythme cardiaque irrégulier (p. ex., quinidine, amiodarone, sotalol)
  - certains médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (p. ex., citalopram, escitalopram)
  - médicaments utilisés dans le traitement des symptômes psychotiques (p. ex., dérivés de la phénothiazine, pimozide, ziprasidone)
  - médicaments utilisés pour augmenter la motilité gastro-intestinale (p. ex., cisapride)
  - médicaments utilisés dans le traitement des allergies
  - certains médicaments utilisés dans le traitement d'infections bactériennes (p. ex., moxifloxacine, érythromycine, lévofloxacine, clarithromycine)
  - médicaments utilisés dans le traitement de la malaria
- Le métoclopramide (utilisé dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements, pour aider à la vidange de l'estomac et au reflux gastrique chronique)

- Les bêta-bloquants (utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et des douleurs thoraciques)
- Les médicaments utilisés pour prévenir et maîtriser les crises d'épilepsie
- Les relaxants musculaires utilisés pendant une intervention chirurgicale
- La nicotine et les produits à base de tabac

Comment appliquer RIVASTIGMINE PATCH :

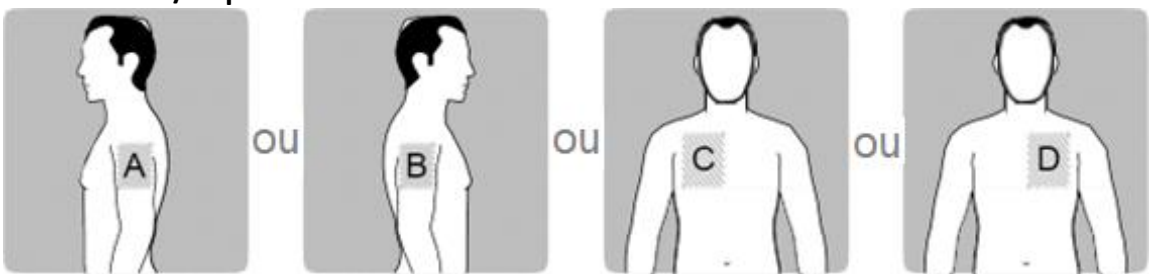
- Toujours suivre attentivement les consignes données par votre professionnel de la santé, même si elles diffèrent de celles énumérées dans cette notice.
- Vous et votre aidant devez lire la notice d'utilisation avant d'appliquer RIVASTIGMINE PATCH.
- Lors de votre traitement par RIVASTIGMINE PATCH, vous recevrez peut-être une carte de rappel destinée au patient. Celle-ci sert à garder une trace des heures d'application et de retrait du timbre RIVASTIGMINE PATCH par votre aidant ou vous-même. Vous devrez la remplir pour vous assurer que vous utilisez RIVASTIGMINE PATCH en toute sécurité. Si vous avez des questions ou si vous avez besoin de plus d'informations concernant la carte de rappel destinée au patient, veuillez-vous adresser à votre professionnel de la santé ou contacter le fabricant en appelant le 1-888-550-6060 ou www.pharmascience.com.

NE PAS :
- **appliquer plus d'un seul timbre RIVASTIGMINE PATCH à la fois. Vous devez enlever le timbre du jour précédent avant d'en appliquer un nouveau.**
- **utiliser un timbre RIVASTIGMINE PATCH qui est endommagé ou qui présente des signes d'altération.**
- **couper le timbre en morceaux. RIVASTIGMINE PATCH ne fonctionne pas correctement et n'est pas sécuritaire s'il est endommagé de quelque manière que ce soit.**
- **avaler RIVASTIGMINE PATCH.**
- **toucher vos yeux après avoir manipulé le timbre RIVASTIGMINE PATCH.**

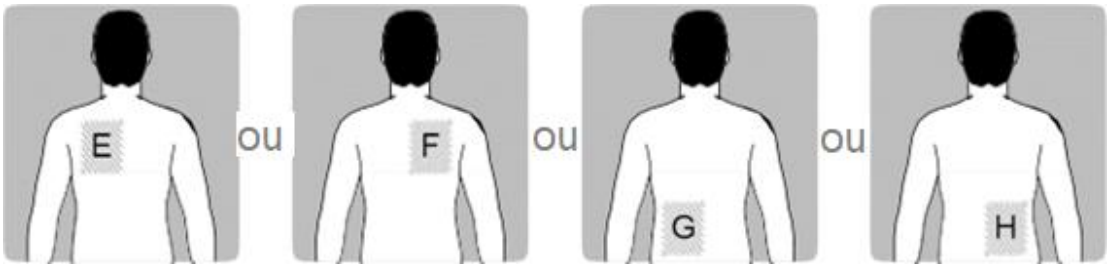
Avant d'appliquer un timbre RIVASTIGMINE PATCH, vérifiez que votre peau :
- est propre, sèche et dénuée de poils
- n'est pas couverte de poudre, d'huile, de crème hydratante ou de lotion (qui pourrait empêcher le timbre d'adhérer correctement à la peau)
- ne présente pas de coupures, d'éruptions cutanées et/ou d'irritations.

Appliquez **UN SEUL** timbre par jour sur **UN SEUL** des points d'application suivants : le haut **OU** le bas du dos (E ou F ou G ou H) **OU** le haut du bras (A ou B) **OU** la poitrine (C ou D).

Haut du bras/ la poitrine :



Dos :



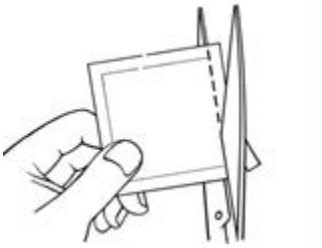
L'application du timbre sur d'autres zones (p. ex., abdomen ou cuisses) peut diminuer la quantité de médicament libérée par le timbre. Cela peut aussi provoquer une irritation cutanée plus importante au point d'application du timbre. Évitez d'appliquer le timbre sur des zones où les vêtements serrés peuvent le décoller.

Lorsque vous changez le timbre, vous devez retirer celui de la veille avant d'en appliquer un nouveau sur une zone différente de votre peau (p. ex., un jour sur la partie droite de votre corps, puis sur la partie gauche le jour suivant). Ne pas appliquer un nouveau timbre au même endroit avant au moins 14 jours.

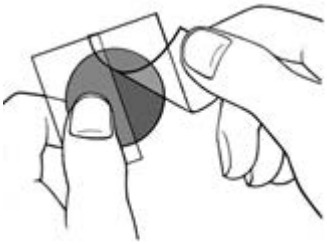
Application de RIVASTIGMINE PATCH :

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.

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



2. 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.



3. 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.



4. 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.

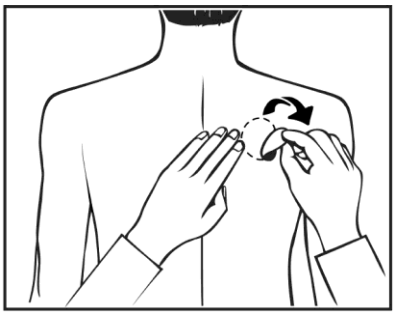


Si cela vous aide, vous pouvez écrire (par ex., le jour de la semaine) sur le timbre à l'aide d'un stylo à bille à pointe fine.

Vous devez garder le timbre 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.

Comment faut-il enlever le timbre RIVASTIGMINE PATCH :

Tirez doucement sur un bord du timbre 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. N'utilisez pas d'alcool ni d'autres dissolvants (p. ex., du dissolvant de vernis à ongles).



Comment faut-il se débarrasser après usage du timbre 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 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 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 RIVASTIGMINE PATCH.

Que faut-il faire si le timbre 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 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 professionnel de la santé, 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 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 RIVASTIGMINE PATCH à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament. Vous devriez porter qu'**UN SEUL** timbre 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 RIVASTIGMINE PATCH. Dites-lui également si vous n'avez pas appliqué tout timbre RIVASTIGMINE PATCH depuis plus de 3 jours.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par RIVASTIGMINE PATCH, veuillez consulter votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous indiquera quel RIVASTIGMINE PATCH appliquer. Suivez ses instructions attentivement.

- **Dose de départ habituelle :** appliquer RIVASTIGMINE PATCH 5 (4,6 mg/24 h) sur la peau une fois par jour. Si la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à la dose d'entretien après une durée minimale de 4 semaines.
- **Dose d'entretien habituelle :** appliquer RIVASTIGMINE PATCH 10 (9,5 mg/24 h) sur la peau une fois par jour. Selon votre condition, cette dose peut être augmentée après 4 semaines supplémentaires. Si c'est le cas, vous devrez appliquer RIVASTIGMINE PATCH 15 (13,3 mg/24 h) sur la peau une 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.

Vous ne devez pas augmenter ou diminuer la dose que vous prenez sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Surdosage :
Un surdosage peut survenir si vous portez plus d'un timbre à la fois. Il peut s'agir d'une conséquence grave et mettre la vie en danger. Les symptômes d'un surdosage avec

RIVASTIGMINE PATCH peuvent inclure :

- des nausées, des vomissements ou de la diarrhée susceptibles d'entrainer une déshydratation.
- une tension artérielle élevée
- des hallucinations (visuelles ou sonores)
- une sensation générale d'inconfort due à une faible fréquence cardiaque
- des évanouissements

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RIVASTIGMINE PATCH, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'appliquer 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.**

Si vous avez omis d'appliquer un timbre RIVASTIGMINE PATCH durant plus de 3 jours, n'appliquez pas de nouveau timbre avant de consulter votre professionnel de la santé. Vous devrez peut-être recommencer le traitement à plus faible dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIVASTIGMINE PATCH ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez RIVASTIGMINE PATCH. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de RIVASTIGMINE PATCH peuvent comprendre :

- les nausées, les vomissements
- la perte d'appétit, une perte de poids
- l'anxiété
- des troubles du sommeil
- les étourdissements
- les chutes accidentelles
- les maux de tête
- la diarrhée, la constipation, un inconfort gastrique après les repas, des douleurs d'estomac, des brûlures d'estomac
- incapacité à se retenir d'uriner (incontinence urinaire)
- rougeurs, démangeaisons, irritations, enflures au point d'application du timbre
- la fatigue

- la faiblesse
- l'agitation
- l'impatience
- l'agressivité
- la sudation excessive
- un sentiment de malaise généralisé
- la fièvre, le nez bouché ou qui coule
- les douleurs articulaires
- les douleurs ou spasmes musculaires
- l'essoufflement
- hypertension
- cauchemars
- manque d'énergie
- acouphènes (bourdonnements dans les oreilles)
- vision floue

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : troubles du sommeil ou sommeil excessif, changements au niveau de l'appétit ou du poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, mise en retrait des situations sociales, de la famille, des réunions et des activités avec les amis, diminution de la libido (désir sexuel) et pensées sur la mort ou idées suicidaires		✓	
Infection de l'appareil urinaire : douleur ou sensation de brûlure en urinant, urinations fréquentes, sang dans l'urine, douleurs au niveau du bassin, urine à l'odeur forte, urine trouble		✓	

Nausées intenses, vomissements et/ou diarrhée, déshydratation : soif, maux de tête, malaise général, perte d'appétit, diminution de la quantité d'urine, confusion, fatigue inexpliquée			✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, teint pâle, faiblesse, essoufflement		✓	
PEU COURANT			
Confusion grave			✓
Hallucinations : voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas			✓
Douleurs thoraciques		✓	
Accident vasculaire cérébral : engourdissement ou faiblesse soudaine du bras, de la jambe ou du visage, en particulier si cela touche un seul côté du corps; confusion soudaine, difficultés à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination; sensation soudaine de vertige ou mal de tête soudain et sévère de cause inconnue			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressante dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche, entre les omoplates ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, vertiges, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possible irrégularité du rythme cardiaque			✓
Évanouissement			✓

Troubles du rythme cardiaque : rythme cardiaque irrégulier, rapide ou lent, essoufflement, vertiges, évanouissement			✓
Réactions allergiques cutanées : réaction cutanée qui s'étend au-delà du point d'application du timbre, rougeur sévère, enflure, cloques ou lésions cutanées au point d'application du timbre; symptômes qui ne s'améliorent pas dans les 48 heures suivant le retrait du timbre		✓	
Ulcère d'estomac et saignement gastro-intestinale : sang dans les selles, selles noires et goudronneuses ou vomissements de sang			✓
TRÈS RARES			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, accélération du rythme cardiaque, nausées, vomissements, sensibilité lors du toucher de l'abdomen			✓
Crises d'épilepsie : crises ou convulsions			✓
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, nausées inexpliquées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, douleur dans la partie haute de l'estomac, fatigue			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (éruption cutanée grave) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation de la peau et/ou sur la partie intérieure des lèvres, sur les yeux, dans la bouche, dans les voies nasales ou sur les organes génitaux,			✓

accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'une enflure des ganglions			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Symptômes extrapyramidaux : problèmes de contrôle des mouvements du corps ou des membres, y compris, mais sans s'y limiter, raideur des membres, tremblement des mains, spasmes du corps, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, salivation, difficulté à bouger comme et quand vous le souhaitez			✓
Syndrome de Pise : condition de contraction musculaire involontaire avec inclinaison anormale du tronc et de la tête sur un coté			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :
- Conservez les timbres RIVASTIGMINE PATCH à une température de 15°C à 30°C.
- Conservez les timbres RIVASTIGMINE PATCH dans leurs pochettes de protection jusqu'à ce que vous les utilisiez.

- N’utilisez pas RIVASTIGMINE PATCH après la date de péremption indiquée sur la boîte et la pochette.
- Gardez les timbres RIVASTIGMINE PATCH hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.

Pour en savoir davantage au sujet de RIVASTIGMINE PATCH :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l’intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); sur le site Web du fabricant www.pharmascience.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 2026-10-29