

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrEXELON<sup>MD</sup>**

(tartrate hydrogéné de rivastigmine)

Gélules, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg  
Solution orale, 2 mg/mL

Inhibiteur de la cholinestérase

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval QC H9S 1A9

Date de préparation :  
13 avril 2000

Date de révision :  
19 juillet 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 194254

EXELON est une marque déposée.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	34
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	37
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>38</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	38
ESSAIS CLINIQUES .....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	48
TOXICOLOGIE .....	50
RÉFÉRENCES .....	54
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>57</b>

## PrEXELON<sup>MD</sup>

gélules et solution orale de tartrate hydrogéné de rivastigmine

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg	hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium; composition de la gélule : gélatine, anhydride titanique et oxyde de fer rouge et (ou) jaune
Orale	Solution orale, 2 mg/mL	benzoate de sodium, acide citrique, citrate de sodium, colorant jaune de quinoléine WS E104 et eau purifiée

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

EXELON<sup>MD</sup> (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est indiqué dans le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée.

EXELON<sup>MD</sup> est indiqué dans le traitement symptomatique des patients atteints de démence légère à modérée apparue au moins 2 ans après un diagnostic initial de maladie de Parkinson idiopathique, une fois écartées les autres causes de démence.

EXELON<sup>MD</sup> n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de six mois.

*Les gélules et la solution orale EXELON<sup>MD</sup> ne doivent être prescrites que par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la démence, ou après consultation d'un tel spécialiste.*

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

**Enfants (âgés de moins de 18 ans) :** Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce produit chez les enfants. Par conséquent, EXELON<sup>MD</sup> est déconseillé chez les enfants de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité connue à la rivastigmine, à d'autres carbamates ou à un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section *PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.
- Les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, puisque EXELON<sup>MD</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez cette population.
- Les patients ayant des antécédents de réactions au point d'application du timbre transdermique de rivastigmine évoquant une dermatite de contact allergique ou d'autres réactions cutanées graves (p. ex., dermatite allergique disséminée, syndrome de Stevens-Johnson) associées à l'emploi de la rivastigmine par voie orale ou transdermique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau et annexes cutanées).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

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

Comme avec toute autre substance cholinergique, la prudence s'impose au moment de prescrire EXELON<sup>MD</sup> chez des patients :

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

GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire);

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

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

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

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

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

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

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

### **Cardiovasculaire**

Compte tenu de leur action pharmacologique, les cholinomimétiques peuvent exercer des effets

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

### **Gastro-intestinal**

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

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

**Il convient d'informer les aidants que les nausées et les vomissements, de même que l'anorexie et les pertes de poids, sont très fréquents lorsqu' EXELON<sup>MD</sup> est utilisé à des doses supérieures à celles qui sont recommandées (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On doit donc inciter les aidants à surveiller la manifestation de ces effets indésirables et de les signaler au médecin, le cas échéant. On doit absolument insister auprès des aidants pour qu'ils communiquent avec le médecin avant de reprendre le traitement s'il a été interrompu pendant plus de trois jours.**

**Nausées et vomissements :** Des troubles gastro-intestinaux, y compris des nausées, des vomissements et de la diarrhée, peuvent survenir au moment de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation de la dose. Si une réduction de la dose peut suffire à atténuer ces troubles, il a fallu, dans d'autres cas, cesser l'utilisation d'EXELON<sup>MD</sup>. On peut prendre en charge les patients qui montrent des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de

diarrhée prolongés au moyen de l'administration de liquides intraveineux ou d'une réduction de la dose, ou encore de l'arrêt du traitement, si la déshydratation est constatée et traitée promptement. La déshydratation peut être associée à des troubles graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

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

**Ulcères gastro-duodénaux et hémorragies digestives:** Compte tenu de la principale action des inhibiteurs de la cholinestérase, on peut s'attendre que ces agents fassent augmenter la sécrétion d'acide gastrique par suite de la stimulation cholinergique. Par conséquent, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement gastro-intestinal évident ou occulte, particulièrement les sujets présentant une prédisposition aux ulcères, par exemple, ceux qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou qui reçoivent en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Lors des essais cliniques contrôlés menés sur EXELON<sup>MD</sup> dans la maladie d'Alzheimer, on a exclu les patients qui avaient des antécédents (au cours des deux dernières années) d'ulcère gastro-duodéal et de maladies chroniques du tube digestif. Au sein de la population traitée par EXELON<sup>MD</sup> lors des essais cliniques, on n'a observé aucune augmentation significative de l'incidence des ulcères gastro-duodénaux par rapport au placebo. La fréquence des hémorragies digestives dans les essais cliniques contrôlés était < 1 % (n = 6/1923) pour EXELON<sup>MD</sup> et de 0 % (n = 0/868) pour le placebo.

## Neurologique

### **Aggravation des tremblements et des autres symptômes extrapyramidaux :**

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

extrapyramidaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie).

Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

**Convulsions :** Lors des essais cliniques contrôlés par placebo menés sur EXELON<sup>MD</sup>, on a signalé des cas de convulsions. Les cholinomimétiques pourraient 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 EXELON<sup>MD</sup> chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

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

### **Peau et annexes cutanées**

**Réactions cutanées :** 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 CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation, Peau et annexes cutanées). Des cas de réactions cutanées d'hypersensibilité à EXELON<sup>MD</sup> PATCH qui se sont aggravées lors du passage à EXELON<sup>MD</sup> administré par voie orale ont été observés après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).

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

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



## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

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

## **Respiratoire**

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

## **Génito-urinaire**

Bien qu'aucun cas n'ait été signalé lors des essais cliniques menés sur EXELON<sup>MD</sup>, les cholinomimétiques peuvent provoquer des spasmes de la vessie.

## **Excipients particuliers**

Le benzoate de sodium est l'un des excipients de la solution orale EXELON<sup>MD</sup>. L'acide benzoïque est un léger irritant de la peau, des yeux et des muqueuses.

## **Épreuves de laboratoire**

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

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

## **Polymorphisme génétique**

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

## **Conseils destinés aux patients et aux aidants**

Des renseignements pour le consommateur sont inclus dans l'emballage d'EXELON<sup>MD</sup> remis au patient. On doit demander aux soignants de lire le présent document avant d'administrer EXELON<sup>MD</sup>. Il convient également de leur enseigner la méthode d'administration d'EXELON<sup>MD</sup>.

Le médecin et/ou le pharmacien, doit communiquer les renseignements suivants aux patients qui reçoivent EXELON<sup>MD</sup> PATCH et à leurs aidants :

### **1. *Emploi concomitant de médicaments ayant un effet cholinergique***

Les patients ou les aidants doivent savoir qu'il faut éviter l'utilisation d'EXELON<sup>MD</sup> PATCH ou d'autres médicaments ayant des effets cholinergiques en prenant des gélules d'EXELON<sup>MD</sup>.

### **2. *Effets indésirables gastro-intestinaux***

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

### **3. *Surveillance du poids des patients***

Les patients ou les aidants doivent savoir que l'emploi d'EXELON<sup>MD</sup> peut modifier l'appétit ou le poids du patient. Toute perte d'appétit ou diminution du poids doit faire l'objet d'un suivi.

### **4. *Réactions cutanées***

On doit informer les patients ou les aidants que des réactions cutanées peuvent survenir n'importe quand durant le traitement par EXELON<sup>MD</sup>. Ces manifestations peuvent aller d'une réaction ou irritation sans gravité à une réaction potentiellement plus grave. On doit aviser les patients ou les aidants de communiquer sans délai avec un médecin en présence de toute réaction cutanée survenant durant le traitement par EXELON<sup>MD</sup>.

### **5. *Doses oubliées***

Dans le cas d'un patient qui oublie de prendre une dose, on doit lui indiquer de prendre la prochaine dose prévue. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée. Si le traitement a été interrompu pendant plus de trois jours, on doit demander au patient ou à l'aidant de reprendre le traitement à la dose quotidienne la plus faible (1,5 mg, 2 f.p.j., ou 1,5 mg, 1 f.p.j., selon l'indication clinique), puis d'augmenter la dose jusqu'à la dose d'entretien, tel qu'il est décrit ci-dessus (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Populations et affections particulières**

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

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

**Femmes enceintes :** La rivastigmine et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire chez l'animal; on ignore si ce phénomène se produit chez l'humain. L'innocuité d'EXELON<sup>MD</sup> chez la femme enceinte n'a pas été établie. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la rivastigmine chez les femmes aptes à procréer. EXELON<sup>MD</sup> ne devrait pas être prescrit à la femme en âge de procréer, sauf si selon l'avis du médecin, les bienfaits éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

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

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

**Pédiatrie (âgés de moins de 18 ans):** L'innocuité et l'efficacité d'EXELON<sup>MD</sup> dans le traitement de maladies pédiatriques quelles qu'elles soient n'ont pas été établies.

**Gériatrie (âgés de plus de 65 ans):** *Emploi chez des personnes de plus de 85 ans :* Lors des essais cliniques contrôlés menés dans la maladie d'Alzheimer, 68 patients de plus de 85 ans ont reçu EXELON<sup>MD</sup> à raison de 6 à 12 mg/jour. Parmi ces patients, 12 ont reçu des doses élevées

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

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

#### **Patients atteints de démence vasculaire**

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé mené à double insu pendant 6 mois, des patients chez lesquels on a diagnostiqué une démence vasculaire probable, selon les critères NINDS-AIREN, ont reçu au hasard soit EXELON<sup>MD</sup> (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 EXELON<sup>MD</sup> 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 EXELON<sup>MD</sup> 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 EXELON<sup>MD</sup> 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 EXELON<sup>MD</sup> 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 EXELON<sup>MD</sup> ou le groupe placebo, avaient été provoqués par une maladie cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale, ou encore par une insuffisance respiratoire.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

#### **Réactions indésirables observées lors des essais cliniques**

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

#### **Démence de type Alzheimer**

En tout, 1923 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ont suivi un traitement par EXELON<sup>MD</sup> lors des essais cliniques contrôlés. Parmi ces patients, 1417 (74 %) ont terminé les études. La durée moyenne du traitement dans tous les groupes recevant EXELON<sup>MD</sup> était de 154 jours (entre 1 et 255 jours).

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

En tout, 18 % des patients (340 sur 1923) traités par EXELON<sup>MD</sup> ont abandonné les essais cliniques contrôlés de phase III en raison d'effets indésirables par rapport à 9 % (75 sur 868) des sujets du groupe placebo. Au cours des phases d'adaptation posologique des essais cliniques contrôlés, les taux d'abandon pour cause d'effets indésirables étaient de 5 % dans le cas du groupe placebo, de 5 % pour le groupe de 1 à 4 mg/jour d'EXELON<sup>MD</sup> et de 21 % pour le groupe de 6 à 12 mg/jour d'EXELON<sup>MD</sup>. Au cours des phases d'entretien, 3 % des patients ayant reçu un placebo, 3 % des patients ayant reçu de 1 à 4 mg/jour d'EXELON<sup>MD</sup> et 6 % des patients ayant reçu de 6 à 12 mg/jour d'EXELON<sup>MD</sup> ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables.

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

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

**Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 2\%$  avec une fréquence 2 fois plus élevée que dans le groupe placebo) ayant mené à l'abandon des essais cliniques avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo B351, B352 et B303 au cours des phases d'adaptation posologique et d'entretien<sup>‡</sup>**

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

<sup>‡</sup> Tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude ont été inclus dans les résultats correspondant à la phase d'adaptation posologique. Tous les patients inscrits à la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondant à la phase d'entretien.

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

### **Effets indésirables sur le plan clinique les plus fréquents associés à l'utilisation d'EXELON<sup>MD</sup>**

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

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

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

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

<sup>‡</sup> Tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude ont été inclus dans les résultats correspondant à la phase d'adaptation posologique. Tous les patients inscrits à la phase d'entretien ont été pris en considération dans les résultats correspondant à la phase d'entretien.

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

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

### **Effets indésirables signalés pendant les essais contrôlés**

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

évaluer de façon systématique l'effet d'un âge avancé. Les sujets de sexe féminin étaient plus susceptibles de souffrir de nausées, de vomissements, d'une perte d'appétit et d'une perte de poids.

**Tableau 3. Effets indésirables signalés dans les essais cliniques contrôlés chez au moins 2 % des patients recevant EXELON<sup>MD</sup> avec une fréquence plus élevée que chez les patients du groupe placebo**

<b>Effet indésirable selon l'appareil</b>	<b>Placebo (n = 868)</b>	<b>EXELON<sup>MD</sup> (n = 1923)</b>
<b>Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables</b>	79	87
<b>Système nerveux autonome</b>		
Hyperhydrose	1	3
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	5	7
Asthénie	2	5
Malaise	2	4
Perte de poids	< 1	2
<b>Système cardiovasculaire, général</b>		
Hypertension	2	3
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>		
Étourdissements	11	19
Céphalées	12	15
Somnolence	3	5
Tremblements	1	3
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	12	37
Vomissements	6	23
Diarrhée	11	16
Anorexie	3	13
Douleurs abdominales	6	11
Dyspepsie	4	8
Constipation	4	5
Flatulence	2	4
Éructation	1	2
<b>Troubles mentaux</b>		
Insomnie	7	8



Dépression	4	5
Anxiété	3	4
Hallucinations	3	4
Nervosité	3	4
Agressivité	2	3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Rhinite	3	4
Dyspnée	1	2
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Prurit	1	2
<b>Appareil urinaire</b>		
Incontinence	2	3
Mictions fréquentes	1	2
<b>Yeux</b>		
Vision anormale	1	2

### Autres effets indésirables observés pendant les essais cliniques

EXELON<sup>MD</sup> a été administré à plus de 5297 sujets au cours des essais cliniques effectués dans le monde entier. De ce nombre, 4326 patients ont été traités pendant au moins trois mois, 3407 patients ont été traités pendant au moins six mois, 2150 patients ont été traités pendant un an, 1250 pendant deux ans et 168 pendant plus de trois ans. En ce qui concerne la dose la plus élevée, 1679 patients ont reçu des doses quotidiennes moyennes de 10 à 12 mg, 1659 patients pendant trois mois, 1504 pendant six mois, 885 pendant un an, 629 pendant deux ans et 86 pendant plus de trois ans.

Certains signes et symptômes apparus pendant le traitement lors de huit essais cliniques contrôlés et neuf essais ouverts en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, en Australie, en Afrique du Sud et au Japon ont été signalés à titre d'effets indésirables par les investigateurs qui ont eu recours à leur propre terminologie. Pour obtenir une estimation globale de la proportion de sujets ayant éprouvé des effets de même nature, on a regroupé les manifestations au sein de catégories normalisées à l'aide d'une version modifiée du dictionnaire de l'OMS; la fréquence des effets a ensuite été calculée pour l'ensemble des essais. Ces catégories figurent dans la liste ci-après. La fréquence correspond au nombre de patients qui, sur les 5297 ayant participé aux essais, ont manifesté l'effet indésirable visé pendant le traitement par EXELON<sup>MD</sup>. On a inclus tous les effets signalés à au moins six reprises; on a toutefois exclu les effets déjà mentionnés au tableau 3, les termes de l'OMS trop généraux pour être informatifs et les manifestations moins susceptibles d'être causées par le médicament. Les effets sont regroupés par appareil et énumérés suivant les définitions que voici : « effet indésirable fréquent » - effet s'étant manifesté chez au moins 1 personne sur 100 et « effet indésirable rare » - effet s'étant manifesté chez 1 personne sur

100 à 1 personne sur 1000. Les effets indésirables présentés ne sont pas forcément imputables à EXELON<sup>MD</sup>; dans la plupart des cas, on les a observés suivant une fréquence comparable chez les témoins des groupes placebo au cours des essais contrôlés.

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

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

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

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

**Troubles du collagène** : *Rare* : Polyarthrite rhumatoïde.

**Système endocrinien** : *Rares* : Goitre, hypothyroïdie.

**Appareil digestif** : *Fréquents* : Incontinence fécale, gastrite, troubles dentaires. *Rares* : Colite, polype colorectal, diverticulite, ulcère duodéal, dysphagie, œsophagite, ulcère gastrique, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie digestive, gingivite, glossite, hématémèse, hernie, hoquet, augmentation de l'appétit, occlusion intestinale, méléna, pancréatite, ulcère gastro-duodéal, trouble rectal, hémorragie rectale, ténesme, caries dentaires, stomatite ulcéreuse.

**Appareil auditif** : *Fréquent* : Acouphène. *Rares* : Surdité, otalgie, trouble otique non précisé, trouble vestibulaire.

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

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

**Foie et voies biliaires** : *Rares* : Dysfonctionnement hépatique, cholécystite, cholélithiase,

augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, augmentation des enzymes hépatiques.

**Métabolisme et nutrition :** *Fréquents* : Déshydratation, hypokaliémie. *Rares* : Cachexie, diabète sucré, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hyponatrémie, soif.

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

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

**Plaquettes, saignement et coagulation :** *Fréquent* : Épistaxis. *Rares* : Hématome, purpura, thrombocytopénie, hémorragie non précisée.

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

**Érythrocytes :** *Fréquent* : Anémie. *Rares* : Anémie avec carence en vitamine B<sub>12</sub>, anémie hypochrome.

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

**Mécanismes de résistance :** *Fréquents* : Infection, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'appareil urinaire, infection virale. *Rares* : Infection bactérienne, cellulite, cystite, mycose, herpès, zona, candidose, onychomycose, otite moyenne, maladie parasitaire, septicémie.

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

**Peau et annexes cutanées :** *Fréquents* : Éruption cutanée, affection cutanée, ulcère cutané. *Rares* : Abscès, acné, alopecie, éruption bulleuse, dermatite de contact, dermatite, sécheresse de la peau, eczéma, éruption cutanée érythémateuse, furonculose, prurit génital, hyperkératose,

éruption cutanée maculopapuleuse, troubles des ongles, otite externe, éruption cutanée psoriaforme, séborrhée, kyste cutané, décoloration de la peau, desquamation de la peau, hypertrophie cutanée, érythème solaire, urticaire, verrue, irritation cutanée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème, dermatite allergique.

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

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

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

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

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

### **Cauchemars**

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

L'effet indésirable suivant, non mentionné ci-dessus, a été observé lors d'un essai clinique contrôlé ayant porté sur l'emploi d'EXELON<sup>MD</sup> PATCH chez des patients atteints de démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée.

*Rare* : hyperactivité psychomotrice.

### **Démence associée à la maladie de Parkinson**

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

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

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

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

### **Effets indésirables sur le plan clinique les plus fréquents**

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

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

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

Effets indésirables	Phase d'adaptation posologique (1 à 16 semaines)		Phase d'entretien (17 à 24 semaines)	
	Placebo n = 179	EXELON <sup>MD</sup> n = 362	Placebo n = 158	EXELON <sup>MD</sup> n = 281
Nausées	11 %	27 %	1 %	5 %
Vomissements	2 %	14 %	0 %	4 %
Tremblements	3 %	9 %	1 %	1 %
Étourdissements	1 %	6 %	0 %	< 1 %

Anorexie	2 %	5 %	1 %	2 %
----------	-----	-----	-----	-----

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

### **Effets indésirables signalés pendant l'essai contrôlé**

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

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

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

Effet indésirable selon l'appareil	Essai contrôlé par placebo	
	Placebo (n = 179)	EXELON <sup>MD</sup> (n = 362)
<b>Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables</b>	71	84
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	11	29
Vomissements	2	17
Diarrhée	4	7
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	1	4
Ptyalisme	0	1
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Chute	6	6
Fatigue	3	4

Asthénie	1	2
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Anorexie	3	6
Diminution de l'appétit	5	8
Déshydratation	1	2
<b>Système nerveux</b>		
Tremblements	4	10
Étourdissements	1	6
Céphalées	3	4
Somnolence	3	4
Maladie de Parkinson (aggravation)	1	3
Bradykinésie	2	3
Dyskinésie	1	1
Hypokinésie	0	0,3 <sup>†</sup>
Parkinsonisme	1	2
<b>Troubles mentaux</b>		
Anxiété	1	4
Insomnie	2	3
Agitation	2	3
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Hyperhidrose	1	2

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

## Symptômes extrapyramidaux

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

Le tableau 6 indique le nombre et la fréquence des effets indésirables préalablement définis dans le cadre d'un essai clinique contrôlé spécifique mené durant 24 semaines ayant porté sur EXELON<sup>MD</sup> chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson comme possiblement représentatifs d'une aggravation des symptômes parkinsoniens. Sont mentionnés

dans ce tableau les effets indésirables survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe EXELON<sup>MD</sup> que dans le groupe placebo; les autres effets préalablement définis sont énumérés à la fin.



**Tableau 6. Effets indésirables préalablement définis comme possiblement représentatifs d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une période de 24 semaines<sup>†</sup>**

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

<sup>†</sup> Les effets indésirables prédéfinis observés dans le groupe EXELON<sup>MD</sup>, mais pas à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo, comprennent les chutes, les troubles de l'équilibre, l'écoulement de salive, le phénomène « on-off », le phénomène d'inertie, l'hypertonie et la dysarthrie.

En ce qui concerne les cas de tremblements rapportés, ils se sont limités, pour environ 90 % d'entre eux, à un seul épisode, et 47,5 % des cas sont survenus moins de 1 semaine après une augmentation de la dose.

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

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

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

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

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

Les paragraphes qui suivent font état des autres effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 0,3 % atteint de démence associée à la maladie de Parkinson. Ont été exclus les effets déjà mentionnés sous la rubrique *Démence de type Alzheimer* ou ailleurs dans la monographie, les termes de l'OMS trop généraux pour être informatifs, les effets relativement mineurs et les manifestations moins susceptibles d'avoir été causées par le médicament. Les effets sont regroupés par appareil et énumérés suivant les définitions que voici : « effet indésirable fréquent » - effet s'étant manifesté chez au moins 1 personne sur 100 et « effet indésirable rare » - effet s'étant manifesté chez 1 personne sur 100 à 1 personne sur 1000. Les effets indésirables présentés ne sont pas forcément imputables à EXELON<sup>MD</sup>; dans la plupart des cas, on les a observés suivant une fréquence comparable chez les témoins des groupes placebo au cours des essais contrôlés.

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

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

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

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

**Appareil auditif :** *Fréquent* : Vertige. *Rare* : Syndrome de Ménière.

**Appareil cardiaque (fréquence et rythme) :** *Rare* : Syndrome d'Adams-Stokes.

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

**Appareil musculosquelettique :** *Fréquents* : Dorsalgie *Rares* : Raideur musculaire, myoclonie, phénomène d'inertie.

**Santé mentale :** *Fréquents* : Agitation, dépression. *Rares* : Délire, insomnie.

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

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

**Appareil urinaire :** *Rares* : Incontinence urinaire, vessie neurogène.

**Réseau vasculaire (extracardiaque) :** *Rares* : Syncope vasovagale, vascularite.

**Yeux :** *Rares* : Vision trouble, blépharospasme, conjonctivite, rétinopathie.

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

#### ***Gélules EXELON<sup>MD</sup>***

Sont mentionnés ci-après d'autres effets indésirables, présentant un lien temporel avec l'administration d'EXELON<sup>MD</sup>, 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.

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

**Système cardiovasculaire :** maladie du sinus

**Foie et voies biliaires :** hépatite

**Peau et annexes cutanées :** syndrome de Stevens-Johnson, cloques, dermatite allergique disséminée.

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

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

### ***EXELON<sup>MD</sup> PATCH***

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après la commercialisation d'EXELON<sup>MD</sup> PATCH 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 avec précision leur fréquence.

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

**Foie et voies biliaires :** insuffisance hépatique

**Peau et annexes cutanées :** urticaire, cloques (y compris la formation de cloques au point d'application et sur tout le corps), dermatite allergique, syndrome de Stevens-Johnson

**Système nerveux :** aggravation de la maladie de Parkinson chez les patients atteints de la maladie qui ont reçu un traitement par EXELON<sup>MD</sup> PATCH (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), convulsions

On a signalé des cas de surdosage de rivastigmine causé par des erreurs de pharmacothérapie et une utilisation inappropriée d'EXELON<sup>MD</sup> PATCH (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 d'EXELON<sup>MD</sup> PATCH (voir 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et SURDOSAGE).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

**Emploi avec des anticholinergiques :** À cause de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent entraver l'action des médicaments anticholinergiques (p. ex., oxybutynine, toltérodine); l'emploi concomitant de ces produits doit donc être évité.

**Emploi avec des cholinomimétiques et d'autres inhibiteurs de la cholinestérase :** Compte

tenu de ses effets pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée conjointement avec d'autres cholinomimétiques, vu le risque d'effets additifs menant à une activité cholinergique accrue. On peut s'attendre à un effet synergique lorsqu'on administre des inhibiteurs de la cholinestérase en concomitance avec de la succinylcholine ou des curarisants similaires, ou avec des agonistes cholinergiques comme le bétanéchol.

**Emploi avec des psychotropes :** Au cours des essais cliniques contrôlés sur EXELON<sup>MD</sup>, peu de patients ont reçu des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants; on en sait donc peu sur l'interaction entre EXELON<sup>MD</sup> et ces médicaments.

**Anesthésie :** Comme EXELON<sup>MD</sup> 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 cardio-sélectifs, mais ont également été observés chez des patients recevant d'autres types de β-bloquants.

**Effet d'EXELON<sup>MD</sup> 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 CYP<sub>450</sub> 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 P<sub>450</sub> n'interviennent pour ainsi dire pas dans le métabolisme de la rivastigmine. Cependant, selon les études *in vitro*, aucune interaction pharmacocinétique ne devrait se produire avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes suivantes : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8 et CYP2C19.

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

**Effet d'autres médicaments sur le métabolisme d'EXELON<sup>MD</sup> :** Les agents intensifiant ou inhibant le métabolisme par le CYP<sub>450</sub> 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 EXELON<sup>MD</sup> 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 d'EXELON<sup>MD</sup> en concomitance avec des médicaments de prescription courante ne modifierait pas les paramètres cinétiques de la rivastigmine et n'amènerait pas un risque accru d'effets indésirables pertinents sur le plan clinique. Toutefois, le pourcentage de

Sujets recevant des traitements concomitants à long terme s'établissait comme suit : anilides (par exemple, l'acétaminophène) (10 %), antiacides (12 %), antiangineux (6 %), antihistaminiques (2 %), antihypertenseurs (12 %), benzodiazépines (< 1 %),  $\beta$ -bloquants (7 %), inhibiteurs calciques (12 %), glucosides digitaliques (5 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (13 %), hypoglycémisants oraux (3 %), acide salicylique et dérivés (28 %).

### **Interactions avec d'autres médicaments**

Pour évaluer le risque d'interactions entre EXELON<sup>MD</sup> et la digoxine, la warfarine, le diazépam et la fluoxétine, on n'a mené que des études à court terme consistant en l'administration de doses uniques à de jeunes volontaires sains. On n'a pas observé d'effets notables sur le profil pharmacocinétique de ces agents ni sur le métabolisme de la rivastigmine. On n'a pas réalisé de telles études chez les personnes âgées.

### **Interactions médicament-mode de vie**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations relatives à la posologie**

- L'augmentation graduelle de la dose chez les patients atteints d'une maladie concomitante grave doit être effectuée avec prudence. Chez les personnes âgées (> 85 ans) de faible poids (surtout les femmes) ou chez les personnes atteintes d'une ou de plusieurs affections concomitantes graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), il est recommandé de commencer le traitement par l'administration de doses moins fréquentes (1,5 mg, une fois par jour) et d'augmenter la posologie moins rapidement que chez les autres adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- *Faible poids corporel :* Les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg pourraient ressentir plus d'effets indésirables et être plus susceptibles d'abandonner le traitement en raison de ces derniers. La prudence est particulièrement de mise au moment d'amener ces patients à la dose d'entretien.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières), l'administration du médicament doit s'effectuer au départ à une plus faible fréquence (1,5 mg, une fois par jour), et l'augmentation de la posologie doit se faire moins rapidement que chez les autres adultes. Il faut faire preuve de prudence lors de

l'augmentation de la dose chez les patients présentant de graves affections concomitantes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, l'administration du présent médicament comme de tout autre agent peut nécessiter une certaine forme de surveillance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils destinés aux patients et aux aidants).
- Des effets indésirables (p. ex., hypertension et hallucinations dans la démence de type Alzheimer, et aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier des tremblements, dans la démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés peu après l'augmentation de la dose. Si ces effets peuvent s'estomper par suite d'une réduction de cette dernière, il a fallu, dans certains cas, abandonner le traitement par EXELON<sup>MD</sup>.

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

*Les gélules et la solution orale EXELON<sup>MD</sup> (tartrate hydrogéné de rivastigmine) ne doivent être prescrites que par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la démence, ou après consultation d'un tel spécialiste.*

#### **Adultes :**

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

#### ***Démence de type Alzheimer***

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

#### ***Démence associée à la maladie de Parkinson***

Dans la démence associée à la maladie de Parkinson, la dose de départ d'EXELON<sup>MD</sup> est de 1,5 mg, 2 fois par jour. Si le patient tolère bien cette dose, on peut la porter à 3 mg, 2 fois par jour, puis à 4,5 mg, 2 fois par jour et à 6 mg, 2 fois par jour après un minimum de 4 semaines de

traitement à chacune des doses.

### **Dose oubliée**

La dose oubliée doit être prise à l'heure de la prochaine dose. Ne jamais doubler les doses. Après le début du traitement ou lors de la progression posologique, il faut surveiller de près l'apparition possible d'effets indésirables chez le patient. Si des effets indésirables (par exemple, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou perte d'appétit) surviennent pendant le traitement, on doit demander au patient d'interrompre celui-ci pendant plusieurs doses, puis de le reprendre à la même dose ou, si on le juge nécessaire, à une dose inférieure. Chaque fois qu'on interrompt le traitement durant plus de trois jours, on doit informer le patient de le reprendre à la dose quotidienne la plus faible qui soit (c'est-à-dire 1,5 mg, 2 f.p.j., ou 1,5 mg, 1 f.p.j., selon le jugement du clinicien), puis augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien, tel qu'il est décrit ci-dessus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal). Si les effets indésirables se poursuivent, il faut alors cesser l'administration du médicament.

La solution orale et les gélules EXELON<sup>MD</sup> peuvent être prises de façon interchangeable, à doses égales.

EXELON<sup>MD</sup> doit être pris avec de la nourriture en deux doses, soit une le matin et l'autre le soir.

### **Administration**

#### **Solution orale :**

À l'aide de la seringue fournie à cette fin, prélever du flacon la quantité de solution prescrite. La solution orale EXELON<sup>MD</sup> peut être avalée directement à partir de la seringue ou être mélangée dans un verre avec un peu d'eau, de jus de fruit ou de boisson gazeuse servis froids. On doit indiquer aux patients de brasser le mélange avant de le boire.

### **SURDOSAGE**

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

**Symptômes :** Les cas de surdosage accidentel n'ont généralement pas entraîné de signes et de symptômes cliniques, et presque tous les patients touchés ont continué à prendre EXELON<sup>MD</sup>. Les symptômes d'un surdosage d'EXELON<sup>MD</sup> comprennent nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, étourdissements, tremblements, céphalées, somnolence, bradycardie, confusion, hyperhidrose, hypertension, hallucinations, et malaise. Une surdose d'un inhibiteur de la cholinestérase peut déclencher une crise cholinergique qui se caractérise par des nausées intenses, des vomissements, du ptyalisme, de la sudation, une bradycardie, de l'hypotension, de l'hypoventilation, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire progressive peut également survenir et entraîner la mort si les muscles respiratoires sont atteints. 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. 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.

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

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

**Traitement :** Comme EXELON<sup>MD</sup> (tartrate hydrogéné de rivastigmine) possède une courte demi-vie plasmatique (de 1 à 2 heures environ) et une durée d'action modérée (inhibition de l'acétylcholinestérase pendant 8 à 12 heures), on recommande de suspendre l'utilisation d'EXELON<sup>MD</sup> pendant 24 heures en cas de surdosage asymptomatique et d'effectuer un suivi du patient.

Comme dans n'importe quel cas de surdosage, on doit mettre en place des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales. On peut administrer un anticholinergique tertiaire, comme l'atropine, à titre d'antidote en cas de surdose d'EXELON<sup>MD</sup>. 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'EXELON<sup>MD</sup>, la dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) ne serait pas indiquée en cas de surdosage.

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

Rien ne prouve que la rivastigmine modifie l'évolution du processus sous-jacent de la démence.

### Pharmacocinétique

**Absorption :** La rivastigmine est bien absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) en une heure environ. Si on double la dose dans l'éventail posologique recommandé, la biodisponibilité augmente environ trois fois plus que prévu, ce qui témoigne de caractéristiques pharmacocinétiques non linéaires. La biodisponibilité absolue estimée d'une dose de 3 mg chez le sujet jeune et sain est faible (< 35 %). La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de la rivastigmine est d'environ une à deux heures, que le sujet soit jeune ou âgé. La clairance plasmatique, qui est fonction de la dose, s'établit à environ 1 L/h/kg chez le sujet jeune et sain ayant reçu 3 mg. Chez l'homme âgé et sain, le taux plasmatique de rivastigmine est environ 30 % plus élevé que chez le sujet jeune (voir Pharmacocinétique, Populations et affections particulières : Âge). L'administration de rivastigmine avec des aliments à de jeunes patients sains a retardé de 90 minutes l'absorption ( $T_{max}$ ) du produit, de plus, elle a abaissé la  $C_{max}$  et augmenté l'ASC  $0-\infty$  d'environ 25 %. Dans le cas de l'administration de rivastigmine en solution orale avec des aliments, l'absorption du médicament ( $t_{max}$ ) a été retardée de 74 min, la  $C_{max}$  a été réduite, alors que l'ASC a été augmentée d'environ 9 %.

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

**Métabolisme :** La rivastigmine subit un effet de premier passage et est transformée rapidement et largement, essentiellement par hydrolyse en un métabolite phénolique décarbamylé grâce à

l'estérase, y compris l'acétylcholinestérase. Les études précliniques réalisées *in vitro* indiquent que le métabolite phénolique décarbamylé possède environ 10 % de l'activité de la molécule mère. La demi-vie plasmatique de ce métabolite se situe entre 2,5 et 4 heures. On a observé la présence d'autres métabolites, y compris un sulfoconjugué, un sulfoconjugué déméthylé et plusieurs métabolites d'importance négligeable qui n'ont pas encore été identifiés.

Selon les études *in vitro*, aucune interaction pharmacocinétique ne devrait se produire avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes suivantes : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2B6. Les résultats des études menées *in vitro* chez l'animal indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub> n'interviennent pour ainsi dire pas dans le métabolisme de la rivastigmine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

La rivastigmine inhibe l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on a noté une importante inhibition liée à la dose de l'activité de l'AChE et de la BuChE dans le liquide céphalo-rachidien, avec une inhibition moyenne maximale comparable (62 %). Dans le plasma, on remarque en général une inhibition significative de l'activité de la BuChE de 1,5 heure après la prise du médicament jusqu'à un maximum de 8 heures après celle-ci, l'inhibition maximale observée étant de 51 % à la dose de 5 mg, 2 fois par jour. Par conséquent, la rivastigmine pourrait vraisemblablement inhiber le métabolisme d'autres médicaments soumis à la médiation de la butyrylcholinestérase (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

**Excrétion :** On ne trouve pas la rivastigmine inchangée dans l'urine; la principale voie d'élimination des métabolites est le rein. Après administration d'une dose unique de rivastigmine de 1 ou de 2,5 mg marquée au C<sup>14</sup>, plus de 90 % de la substance radioactive est excrétée dans l'urine dans un délai de 24 heures (excrétion exprimée en pourcentage de la dose administrée). Environ 7 % du métabolite phénolique décarbamylé se retrouve dans les urines. Les sulfoconjugués représentent environ 40 % de la dose. Moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces. Le potentiel d'accumulation de la rivastigmine et de son métabolite phénolique décarbamylé chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a pas encore fait l'objet d'une étude systématique, mais les analyses pharmacocinétiques de la population ne laissent pas entrevoir pareil risque.

### **Populations et affections particulières**

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

décarbamylé.

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

**Insuffisance hépatique :** Après l'administration de doses uniques ou multiples (2 f.p.j.) de 3 ou de 6 mg de rivastigmine, la  $C_{max}$  de rivastigmine a été environ de 60 à 100 % 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et affections particulières).

**Insuffisance rénale :** Lors d'un essai portant sur une dose unique administrée par voie orale (1, 2 et 3 mg) réunissant 8 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire de 10 à 50 mL/min), la concentration plasmatique maximale moyenne de rivastigmine à la suite de l'administration orale a augmenté de 2,5 fois, et la concentration plasmatique globale (ASC) du métabolite phénolique décarbamylé s'est accrue d'environ 50 % par rapport aux témoins du même âge, de même poids et de même sexe. Toujours dans ce même essai, on n'a noté aucune différence entre la concentration sanguine de rivastigmine obtenue chez les sujets souffrant d'une grave déficience rénale (filtration glomérulaire < 10 mL/min., n = 8) et chez les témoins. On s'explique mal cette divergence. L'innocuité et l'efficacité de la rivastigmine chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale n'ont pas été étudiées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et affections particulières).

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

**Utilisation de la nicotine :** L'analyse pharmacocinétique de la population a révélé que l'utilisation de nicotine accroissait de 23 % la clairance de la rivastigmine administrée par voie orale (fumeurs : n = 75; non-fumeurs : n = 549).

## CONSERVATION ET STABILITÉ

**Gélules :** Garder à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). **Solution orale :** Garder à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans son contenant d'origine, en position verticale.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EXELON<sup>MD</sup> (tartrate hydrogéné de rivastigmine) est offert en gélules renfermant 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg, ou 6,0 mg de rivastigmine base.

Les gélules à 1,5 mg sont jaunes. La teneur (1,5 mg) et le nom « EXELON » sont imprimés en rouge sur le corps de la gélule. EXELON<sup>MD</sup> est offert en boîtes contenant 4 plaquettes alvéolées de 14 gélules chacune.

Les gélules à 3,0 mg sont orange. La teneur (3 mg) et le nom « EXELON » sont imprimés en rouge sur le corps de la gélule. EXELON<sup>MD</sup> est offert en boîtes contenant 4 plaquettes alvéolées de 14 gélules chacune.

Les gélules à 4,5 mg sont rouges. La teneur (4,5 mg) et le nom « EXELON » sont imprimés en blanc sur le corps de la gélule. EXELON<sup>MD</sup> est offert en boîtes contenant 4 plaquettes alvéolées de 14 gélules chacune.

Les gélules à 6,0 mg sont orange et rouge. La teneur (6 mg) et le nom « EXELON » sont imprimés en rouge sur le corps de la gélule. EXELON<sup>MD</sup> est offert en boîtes contenant 4 plaquettes alvéolées de 14 gélules chacune.

Solution orale (2 mg/mL) : La solution orale EXELON<sup>MD</sup> est offerte en flacons ambrés munis d'un tube plongeur et d'un obturateur. La solution orale est conditionnée avec une trousse d'administration contenant une seringue, graduée en mg, permettant d'administrer un volume maximal de 3 mL, ce qui correspond à une dose de 6 mg, ainsi qu'un étui en plastique. Chaque flacon contient 120 mL de solution jaune clair.

### **Composition d'EXELON<sup>MD</sup> :**

**Gélules :** Chaque gélule contient 1,5, 3,0, 4,5, ou 6,0 mg de rivastigmine base. Excipients : hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium; composition de la gélule : gélatine, anhydride titanique et oxyde de fer rouge et (ou) jaune.

**Solution orale :** Chaque mL de solution orale EXELON<sup>MD</sup> contient 2 mg de rivastigmine base. Excipients : benzoate de sodium, acide citrique, citrate de sodium, colorant jaune de quinoléine WS E104 et eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

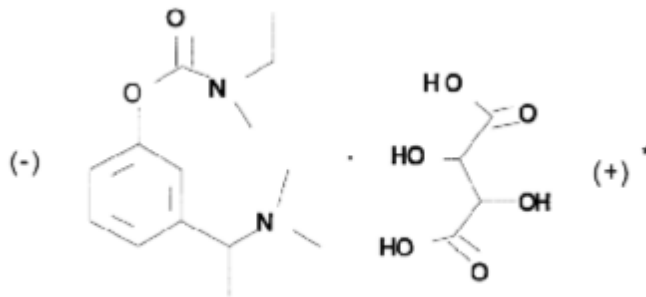
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Tartrate hydrogéné de rivastigmine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : Tartrate hydrogéné de C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 400,43

Formule développée :



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

Propriétés physicochimiques : Description : Fine poudre cristalline blanche ou blanchâtre

Point de fusion : 123,0-127,0°C

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

Valeur de p*K*<sub>a</sub> dans une solution tampon (n-octanol/phosphate) affichant un pH de 7 : 8,85

## ESSAIS CLINIQUES

### Démence de type Alzheimer

#### Caractéristiques démographiques et plan des essais

Les données sur l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement symptomatique des patients présentant une démence légère à modérée de type Alzheimer (diagnostic établi d'après les critères du DSM-IV et du NINCDS, et suivant un score  $\geq 10$  et  $\leq 26$  lors du Mini-examen de l'état mental [*Mini Mental State Examination MMSE*]) proviennent de quatre essais cliniques. Il s'agissait d'essais avec répartition aléatoire, menés à double insu avec placebo. L'âge moyen des patients était de 73 ans (sujets âgés de 41 à 95 ans). Environ 59 % des sujets étaient de sexe féminin et 41 % de sexe masculin. La répartition raciale était la suivante : 87 % des patients étaient de race blanche, 4 % de race noire et 9 %, d'un autre groupe racial. Dans ces essais cliniques, on a évalué l'efficacité de la rivastigmine en utilisant les critères suivants : pour le critère d'efficacité primaire, deux mesures ont été utilisées : 1) l'échelle ADAS-Cog (composante cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* - échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer), outil solidement validé d'emploi courant comportant de multiples éléments et permettant d'évaluer des fonctions cognitives touchées par la maladie; 2) l'entrevue CIBIC Plus (*Clinician Interview Based Impression of Change* qui nécessite l'obtention de renseignements de la part du soignant). L'entrevue CIBIC Plus porte sur quatre grandes sphères fonctionnelles : fonctionnement général, aptitudes cognitives, comportement et activités de la vie quotidienne. En ce qui concerne le critère d'efficacité secondaire, on a utilisé l'échelle PDS (*Progressive Deterioration Scale* - échelle de détérioration progressive de la maladie). L'échelle PDS, qui permet d'obtenir un score composé dérivé d'une échelle visuelle analogue portant sur 29 éléments, est un outil qui sert à évaluer, avec l'aide du soignant, la capacité de participation du patient aux activités de la vie quotidienne.

#### Résultats d'étude

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

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

Cet essai de 26 semaines a été réalisé aux États-Unis. Il comportait deux phases, soit une adaptation posologique stricte d'une durée maximale de 12 semaines et un traitement d'entretien de 14 semaines mené au moyen d'une posologie souple. En tout, 699 patients ont été répartis de manière aléatoire et ont reçu une dose quotidienne de rivastigmine de 1 à 4 mg (n = 233), de 6 à 12 mg (n = 231) ou un placebo (n = 235). Les patients devaient prendre le médicament 2 fois par

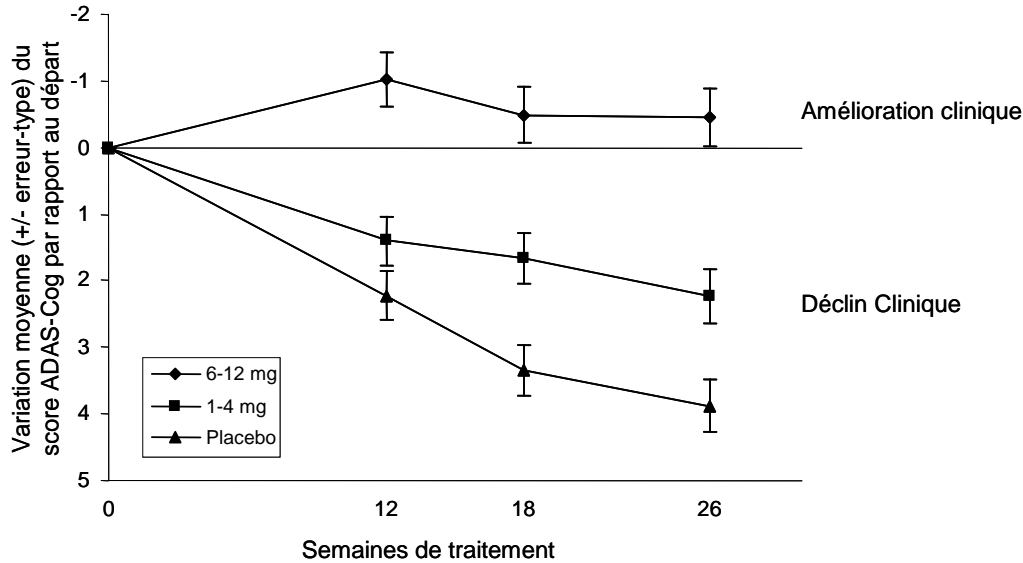
jour avec de la nourriture. Une fois parvenus à la 7<sup>e</sup> semaine de l'adaptation posologique, les patients recevant de la rivastigmine devaient tolérer la posologie minimale de leur groupe (à savoir, 0,5 mg, 2 fois par jour, ou 3 mg, 2 fois par jour), faute de quoi on mettait fin à leur participation. La progression posologique dans le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour s'est effectuée comme suit : dose de départ de 0,5 mg, 2 fois par jour, avec une augmentation de 0,5 mg, 2 fois par jour, toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la tolérabilité. La progression posologique dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour a été la suivante : dose de départ de 1 mg, 2 fois par jour, suivie d'une augmentation à 1,5 mg, 2 fois par jour au bout de trois jours. Les augmentations subséquentes ont été de 0,5 mg, 2 fois par jour, ou de 0,75 mg, 2 fois par jour, toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la tolérance du patient. Au départ, le score moyen MMSE des patients était de 19,7 et le score moyen sur l'échelle GDS (*Global Deterioration Scale* - échelle de détérioration globale de la maladie) était de 4,0.

**Effets d'après l'échelle ADAS-Cog :** Les scores ADAS-Cog moyens de départ (moyenne  $\pm$  erreur-type) étaient les suivants : 20,88  $\pm$  0,72 unités pour le groupe placebo; pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour : 22,65  $\pm$  0,79 unités et pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour : 22,70  $\pm$  0,84 unités. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 12<sup>e</sup> semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo (moyenne  $\pm$  erreur-type) était la suivante : 0,82  $\pm$  0,52 unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour et 3,24  $\pm$  0,54 unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. À ce moment, la différence par rapport au placebo n'était statistiquement significative que dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. À la 18<sup>e</sup> semaine, toutefois, la variation moyenne par rapport au placebo était significative au sein des deux groupes recevant de la rivastigmine (de 1 à 4 mg/jour : 1,67  $\pm$  0,54 unité; de 6 à 12 mg/jour : 3,83  $\pm$  0,57 unités). Les deux groupes recevant de la rivastigmine présentaient également des différences significatives par rapport au placebo pour ce qui est de la variation moyenne du score ADAS-Cog à la 26<sup>e</sup> semaine : (de 1 à 4 mg/jour : 1,66  $\pm$  0,57 unité; de 6 à 12 mg/jour : 4,32  $\pm$  0,60 unités). L'effet net du traitement était plus marqué chez les sujets traités par des doses de 6 à 12 mg/jour. À la fin de la 26<sup>e</sup> semaine de traitement, soit aucun signe de détérioration, soit une amélioration ont été observés chez 27 % des sujets du groupe placebo, 35 % des sujets du groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 51 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. La différence observée entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour et le groupe placebo était statistiquement significative. À la fin de la 26<sup>e</sup> semaine, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport aux valeurs initiales chez 6 % des témoins du groupe placebo, 12 % des patients recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 23 % des sujets recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Lors de cette évaluation, on a observé pour cette mesure nominale une différence statistiquement significative par rapport au placebo pour les groupes recevant de 1 à 4 mg/jour et de 6 à 12 mg/jour.

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

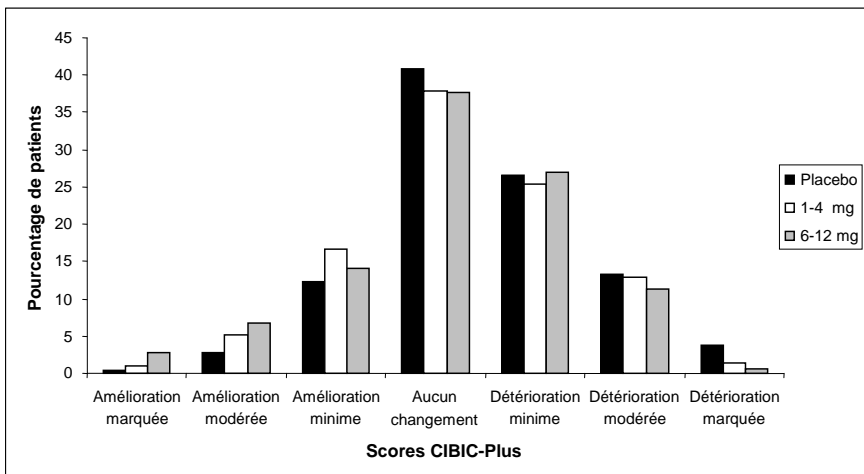


**Figure 1 : Évolution du score ADAS-Cog par rapport au départ (IDT-RADO)**



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

**Figure 2 : Distribution de fréquences des scores CIBIC Plus à la 26<sup>e</sup> semaine (IDT-RADO)**



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

## **ESSAI II (B303, multinational, 26 semaines)**

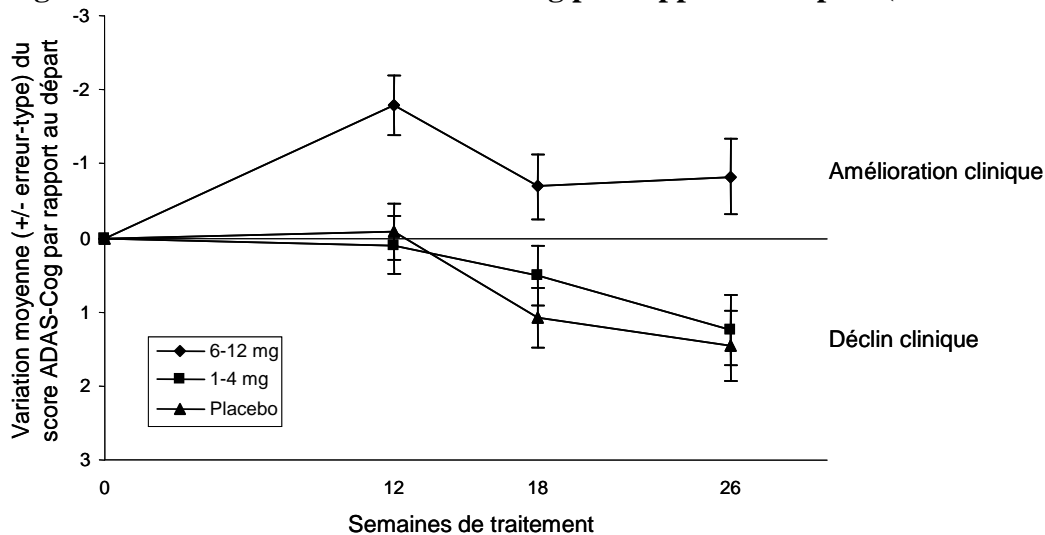
Cet essai de 26 semaines a été réalisé dans de nombreux pays (Autriche, Canada, France, Allemagne, Suisse et États-Unis). Les 725 sujets ont été répartis de manière aléatoire en 3 groupes : placebo :  $n = 239$ ; rivastigmine : de 1 à 4 mg/jour,  $n = 243$ ; rivastigmine : de 6 à 12 mg/jour,  $n = 243$ . À l'instar de l'essai I, il comportait deux phases, soit une adaptation posologique stricte d'une durée maximale de 12 semaines et un traitement d'entretien mené au moyen d'une posologie souple. Une fois parvenus à la 7<sup>e</sup> semaine de l'adaptation posologique, les patients recevant de la rivastigmine devaient tolérer la posologie minimale de leur groupe (à savoir 0,5 mg, 2 fois par jour, ou 3 mg, 2 fois par jour) faute de quoi on mettait fin à leur participation. Au départ, le score moyen MMSE des patients était de 20, et le score moyen sur l'échelle GDS s'établissait à 4,0.

**Effets d'après l'échelle ADAS-Cog :** Les scores ADAS-Cog moyens de départ (moyenne  $\pm$  erreur-type) étaient les suivants :  $23,22 \pm 0,75$  unités pour le groupe placebo;  $24,05 \pm 0,77$  unités pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et  $23,5773 \pm 0,7784$  unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 12<sup>e</sup> semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog chez les sujets traités par la rivastigmine par rapport aux témoins du groupe placebo (moyenne  $\pm$  erreur-type) était la suivante dans la population en intention de traiter (IDT) avec report en aval de la dernière observation (RADO) :  $0,19 \pm 0,55$  unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et  $1,71 \pm 0,57$  unité pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. À ce moment, la différence par rapport au placebo n'était significative que dans le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. À la 18<sup>e</sup> et à la 26<sup>e</sup> semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo était pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine de  $0,57 \pm 0,59$  unité (18<sup>e</sup> semaine) et de  $0,22 \pm 0,67$  unité (26<sup>e</sup> semaine), et pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine de  $1,77 \pm 0,60$  unité (18<sup>e</sup> semaine) et de  $2,29 \pm 0,69$  unités (26<sup>e</sup> semaine). Comme à la 12<sup>e</sup> semaine, seule la différence entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour et le groupe placebo était statistiquement significative. À la fin du traitement de 26 semaines, soit aucun signe de détérioration, soit une amélioration ont été observés chez 40 % des sujets du groupe placebo, 45 % des sujets du groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et 52 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. À la 26<sup>e</sup> semaine, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport à la valeur de départ chez 18 % des sujets du groupe placebo, chez 16 % des sujets du groupe

recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine et chez 27 % des sujets du groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. Lors de cette évaluation, on a observé pour ces deux mesures nominales une différence significative entre le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine et le groupe placebo.

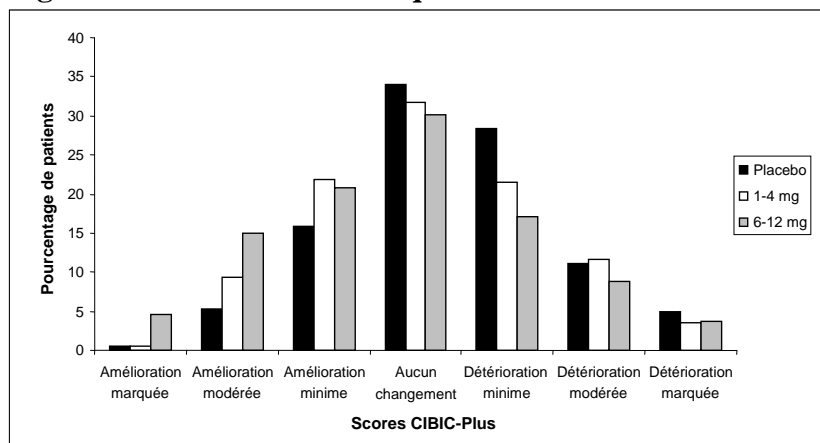
La figure 3 illustre l'évolution, par rapport au départ, des scores ADAS-Cog tout au long des 26 semaines de l'étude dans les 3 groupes de traitement. Après 26 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog était de 0,2 et de 2,3 unités pour les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

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



**Effets d'après l'entrevue CIBIC Plus :** À la 26<sup>e</sup> semaine, l'écart moyen entre les groupes traités et le groupe placebo s'établissait à  $0,15 \pm 0,14$  unité pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour et à  $0,44 \pm 0,15$  unité pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative seulement pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour. L'histogramme de la figure 4 montre la distribution de fréquences des scores CIBIC Plus obtenus à la 26<sup>e</sup> semaine dans les trois groupes de patients.

**Figure 4 : Distribution de fréquences des scores CIBIC Plus à la 26<sup>e</sup> semaine (IDT-RADO)**



**Effets d'après l'échelle PDS :** L'échelle de la détérioration progressive de la maladie a été utilisée comme critère d'efficacité secondaire. Les scores PDS moyens de départ (moyenne  $\pm$  erreur-type) étaient les suivants :  $54,8 \pm 1,3$  unités pour le groupe placebo;  $53,8 \pm 1,3$  unités pour le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour de rivastigmine;  $55,2 \pm 1,2$  unités pour le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine. À la 26<sup>e</sup> semaine, alors que le groupe placebo présentait en moyenne une détérioration de  $2,2 \pm 0,9$  unités et le groupe recevant de 1 à 4 mg/jour, une détérioration de  $3,3 \pm 0,9$  unités, le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour de rivastigmine affichait une amélioration de  $0,5 \pm 1,0$  unité, ce qui représentait une différence statistiquement significative. Le groupe recevant de 6 à 12 mg/jour était supérieur, et ce, de façon statistiquement significative, au groupe placebo et au groupe recevant les doses les plus faibles.

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

### **Démence associée à la maladie de Parkinson**

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

### **Caractéristiques démographiques et plan de l'essai**

L'efficacité d'EXELON<sup>MD</sup> dans le traitement symptomatique de la démence légère à modérée apparue au moins 2 ans après un diagnostic initial de maladie de Parkinson idiopathique a été démontrée dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo de 24 semaines mené à double insu

après répartition aléatoire (dans une proportion de 2 pour 1) de 541 patients destinés à recevoir EXELON<sup>MD</sup> ou un placebo.

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

Un schéma d'entretien souple prévoyait l'administration d'EXELON<sup>MD</sup> à raison de 3 à 12 mg/jour en doses fractionnées. L'étude, d'une durée de 24 semaines, comportait une phase d'adaptation posologique de 16 semaines, au cours de laquelle la dose était augmentée toutes les 4 semaines jusqu'à l'atteinte de la dose maximale tolérée par le patient, suivie d'une phase d'entretien de 8 semaines. Chez les patients du groupe de traitement actif, la plus forte dose tolérée à l'intérieur de l'intervalle posologique défini a été maintenue.

### **Mesures d'efficacité**

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

Dans le cadre de cette étude, on a évalué l'efficacité d'EXELON<sup>MD</sup> en fonction de 2 paramètres, soit :

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

Les paramètres d'efficacité secondaires, centrés sur les déficits cognitifs habituellement observés chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson, s'articulaient autour du

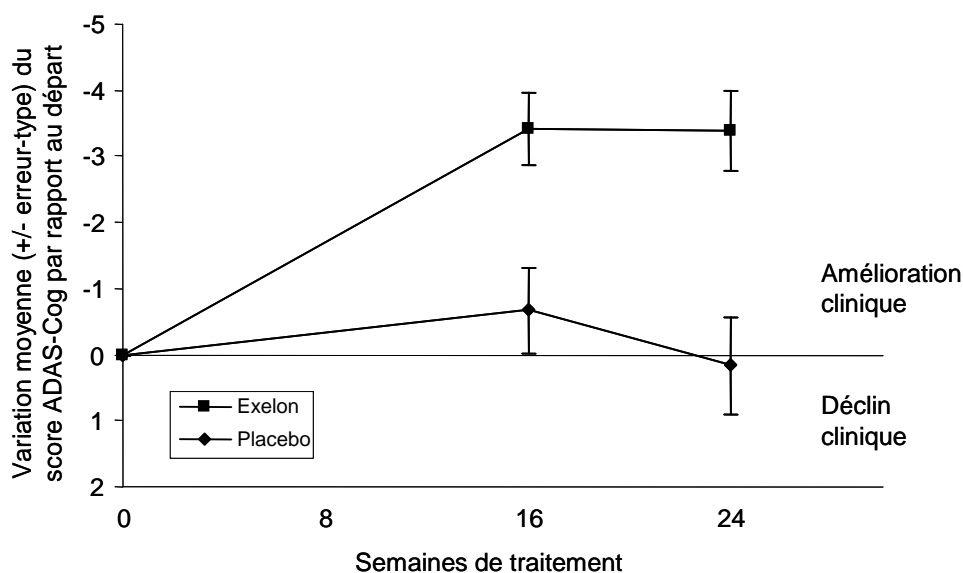
Cognitive Drug Research (CDR) Computerized Assessment System pour ce qui est de l'évaluation du déficit d'attention et du *Delis-Kaplan Executive Function System* (D-KEFS) pour ce qui est de l'évaluation de l'altération des fonctions d'exécution.

## Résultats d'étude

**Effets d'après l'échelle ADAS-Cog :** Les scores ADAS-Cog moyens de départ ( $\pm$  écart-type) étaient les suivants :  $24,5 \pm 10,6$  points pour le groupe placebo et  $24,0 \pm 10,3$  points pour le groupe EXELON<sup>MD</sup>. Lors de la première évaluation de l'efficacité, à la 16<sup>e</sup> semaine, la variation moyenne du score ADAS-Cog par rapport au placebo était de 2,74 (IC à 95 % 1,42; 4,06;  $p < 0,001$ ) au sein du groupe EXELON<sup>MD</sup>. Après 24 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog était de 3,54 (IC à 95 % 2,05; 5,04;  $p < 0,001$ ) chez les patients traités par EXELON<sup>MD</sup>. Cette différence, en faveur d'EXELON<sup>MD</sup>, était statistiquement significative par rapport au placebo. À la fin de la période de traitement de 24 semaines, le score ADAS-Cog s'était amélioré de 4 points par rapport aux valeurs initiales chez 29 % des témoins du groupe placebo et 40 % des patients ayant reçu EXELON<sup>MD</sup>. On a observé pour cette mesure nominale une différence statistiquement significative par rapport au placebo.

La figure 5 illustre l'évolution, par rapport au départ, des scores ADAS-Cog tout au long des 24 semaines de l'étude dans les 2 groupes de traitement. Après 24 semaines, la différence moyenne par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score ADAS-Cog était de 3,6 points chez les patients traités par EXELON<sup>MD</sup>. Cette différence, en faveur d'EXELON<sup>MD</sup>, était statistiquement significative.

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

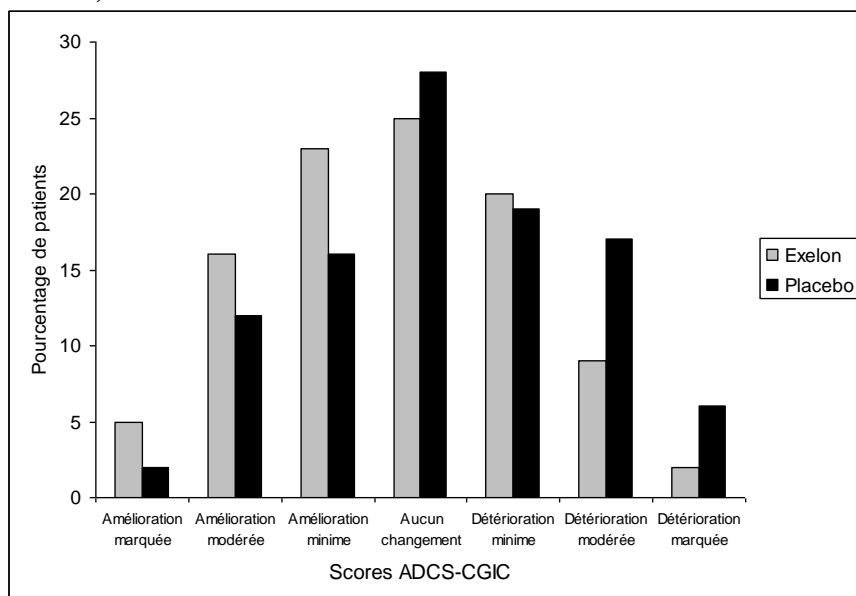


**Effets d'après l'échelle ADCS-CGIC :** Après 24 semaines, la différence moyenne des scores,

par rapport au départ, entre les sujets traités par EXELON<sup>MD</sup> et les témoins du groupe placebo était de 0,6 point.

Selon l'analyse catégorique, les patients traités à l'aide d'EXELON<sup>MD</sup> ont été statistiquement significativement plus nombreux à présenter une amélioration et moins nombreux à connaître une aggravation que les témoins du groupe placebo ( $p < 0,001$ ). L'histogramme de la figure 6 montre la distribution de fréquences des scores sur l'échelle ADCS-CGIC à la 24<sup>e</sup> semaine.

**Figure 6 : Distribution de fréquences des scores ADCS-CGIC à la 24<sup>e</sup> semaine (IDT-RADO)**



**Paramètres d'efficacité secondaires :** Les résultats de l'analyse des paramètres d'efficacité secondaires (variation par rapport aux valeurs initiales à la 24<sup>e</sup> semaine) concernant le score de l'attention d'après le CDR et le test de fluidité verbale du D-KEFS allaient dans le sens des résultats relatifs aux 2 paramètres d'efficacité principaux.

### Études comparatives de biodisponibilité

Selon une étude comparative des paramètres pharmacocinétiques menée chez 53 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, les gélules et la solution orale EXELON<sup>MD</sup> ont produit des concentrations sériques de rivastigmine comparables à l'état d'équilibre (tableau 7). Des analyses statistiques ont également permis de démontrer que les paramètres pharmacocinétiques de ces deux formes posologiques de rivastigmine étaient comparables.

<b>Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques moyens de la rivastigmine après des traitements par les gélules et la solution orale (n = 53)</b>				
Paramètre	Gélules EXELON <sup>MD</sup> Moyenne		Solution orale EXELON <sup>MD</sup> Moyenne	
	3 mg	6 mg	3 mg	6 mg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	8,0	22,7	7,6	22,2
T <sub>max</sub> (h)	1,0	1,0	1,0	0,8
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	17,9	69,1	17,7	64,1
ASC <sub>I</sub> (µg•h/mL)	18,8	70,5	19,0	65,7
t <sub>1/2</sub> (h)	1,4	1,7	1,4	1,7

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Paramètres pharmacodynamiques chez l'animal

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

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

À la suite de l'administration de doses uniques de rivastigmine par voie orale à des rats, l'activité de l'AChE, mesurée *ex vivo*, était inhibée dans plusieurs régions de l'encéphale. L'effet de ces doses uniques de rivastigmine sur l'enzyme était plus prononcé dans l'hippocampe et le cortex que dans le corps strié, la protubérance annulaire et le bulbe rachidien des animaux (CI<sub>50</sub> : cortex : 0,5 mg/kg, voie orale; hippocampe : 1 mg/kg, voie orale; corps strié : 1,75 mg/kg, voie orale et protubérance annulaire / bulbe rachidien : 2 mg/kg, voie orale). Toujours chez le rat, la physostigmine administrée par voie sous-cutanée a, pour sa part, inhibé l'AChE avec une égale intensité dans toutes les régions encéphaliques examinées (CI<sub>50</sub> : cortex : 0,22 mg/kg; hippocampe : 0,27 mg/kg; corps strié : 0,28 mg/kg et protubérance annulaire / bulbe rachidien : 0,27 mg/kg).

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

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



valeurs témoins; hippocampe : 45 % des valeurs témoins).

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

On a proposé que l'activation de l'onde lente lors de l'EEG hippocampique (synchronisation des ondes thêta) témoignerait d'une intensification de l'activité muscarinique centrale. Chez le rat, la rivastigmine a synchronisé les ondes lentes rythmiques de l'EEG de l'hippocampe à une dose-seuil de 75 µg/kg, tant par voie i.p. que par voie orale. La physostigmine a provoqué des effets semblables à une dose de 75 µg/kg, administrée par voie i.p.

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

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

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

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

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

### **Paramètres pharmacocinétiques chez l'animal**

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

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

**Tableau 8**

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

Les résultats de ces études démontrent que la rivastigmine affiche une toxicité modérée à la suite

de l'administration d'une dose à des souris, à des rats et à des chiens, par les voies orale, i.v. et i.p.

### **Toxicité à long terme**

Le tableau 9 fait état des résultats des études toxicologiques à long terme sur la rivastigmine menées chez le rat, la souris, le chien et le singe.

**Tableau 9**

Espèce	Durée de l'étude	Voie d'administration	Nombre d'animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour)
Souris	8	orale (gav.)	5M, 5F	0; 0,38; 0,78; 1,56; 2,5; 3,13; 6,25
	13	orale (ration alim.)	10M, 10F	0; 0,13; 0,5-75,0; 1,5
	104	orale (gav.)	70M, 70F	0; 0,25; 0,63; 1,56
Rat	2	orale (gav.)	10M	0,03; 0,25; 2,50
	2	i.v.	15M, 15F	0; 0,5; 2,5
	4	orale (gav.)	10M, 10F	0; 0,38; 1,5; 3,75
	13	orale (gav.)	10M	0; 0,13; 0,5-6,0; 1,50
	26	orale (gav.)	15M, 15F	0; 0,11; 0,45; 1,50
	52+	orale (gav.)	25M, 25F	0; 0,13; 0,38; 1,13; 1,88
	104	orale (gav.)	75M, 75F	0; 0,13; 0,38; 1,13
Chien	2	orale (gav.)	1M, 1F	0,06; 0,63; 2,50-1,88
	2	i.v.	2M, 2F	0; 0,09; 0,47
	4	orale (gav.)	3M, 3F	0; 0,04; 0,38; 2,25-1,88
	4	orale (gav.)	3M, 3F	0; 0,11; 0,19; 0,26
	26	orale (gav.)	3M, 3F	0; 0,11; 0,45; 1,58
	52	orale (gav.)	4M, 4F	0; 0,19; 0,38; 1,56-1,31
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<sup>e</sup> semaine; celui-ci avait été traité à l'aide d'une dose de 75 mg/kg/jour.

Les signes cliniques observés étaient caractéristiques d'une stimulation cholinergique, et on a noté une diminution statistiquement significative du poids corporel et de la consommation

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

Rat : Un des animaux ayant reçu une dose de 0,11 mg/kg/jour est mort, mais on n'a pu déterminer la cause de ce décès, et sa pertinence biologique a été considérée comme discutable. Le traitement n'a eu aucun effet sur la mortalité jusqu'à concurrence d'une dose de 1,13 mg/kg/jour. Les signes cliniques découlant du traitement et liés à la dose évoquaient une stimulation cholinergique excessive des systèmes nerveux périphérique et central; on les a observés à de faibles doses, soit à partir de 0,11 mg/kg/jour. Une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments a été notée à une dose de 1,13 mg/kg/jour. On a également observé une baisse statistiquement significative des triglycérides à des doses de 1,13, de 1,5, de 1,88 et de 3,75 mg/kg/jour au cours des études de 4 et de 52 semaines, et on établit un lien entre cette diminution et l'administration de rivastigmine. En outre, une baisse significative de l'activité de la butyrylcholinestérase a été constatée lors des études de 15 jours et de 4 semaines chez les animaux recevant des doses de 2,5 et de 3,75 mg/kg/jour; le pH de l'urine a diminué chez les mâles de l'étude de 4 semaines traités par une dose de 3,75 mg/kg/jour, mais cette observation n'est pas considérée comme véritablement pertinente sur le plan biologique. Lors des études au cours desquelles la substance était administrée par gavage oral, on n'a noté aucun effet sur l'activité de la cholinestérase plasmatique à des doses inférieures à 2,5 mg/kg/jour.

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

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

### **Tératologie et reproduction**

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

### **Mutagénicité**

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

### **Cancérogénicité**

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

### **Irritation oculaire**

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

## RÉFÉRENCES

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

---

<sup>1</sup> Le titre de cet article ne reflète pas les critères d'évaluation, à priori, de la gravité de la maladie utilisés dans cette étude.

11. Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*; 351:2509-2518 (2004).
12. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*; 12: 189-198 (1975).
13. Holsboer-Trachsler, E., Hatzinger, M., Stohler, R., et al: Effects of the novel acetylcholinesterase inhibitor SDZ ENA 713 on sleep in man. *Neuropsychopharmacology*; 8: 87-92. (1993)
14. Katzman, R. "Alzheimer's Disease". *N. Eng. J. Med.* 314: 964-973, (1986).
15. Katzman, R., Saitoh, T. *Advances in Alzheimer's Disease*. *FASEB J*; 5:278-286 (1991).
16. Mohs, R.C., Rosen, W.G., Davis, K.L. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An Instrument for Assessing Treatment Efficacy. *Psychopharm. Bull.*; 19:448-450 (1983).
17. O'Brien, R.D. Phosphorylation and carbamylation of acetylcholinesterase. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180: 204-214 (1969).
18. Perry, E.K. Acetylcholine and Alzheimer's Disease. *Br. J. Psychiatry*;; 152: 737-740 (1988).
19. Perry, E.K., Tomlinson, B.E., Blessed, G. Bergman, K., Gibson, P.H., Perry R.H. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br. Med J.* ii: 1457-1459, (1978).
20. Reisberg, B., Ferris, S., de Leon, M.J., et al. The Global Deterioration Scale (GDS): An Instrument for the Assessment of Primary Degenerative Dementia (PDD). *Am J Psych*; 139:1136-1139 (1982).
21. Rosen, W.G., Mohs, R.C., Davis, K.L. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*; 141:1356-1364 (1984).
22. Rosler, M. et al on behalf of the B303 EXELON<sup>MD</sup> Study Group. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*, 318: 633-640 (1999).
23. Sramek, J.J., Anand, R., Wardle, T.S., et al: Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci*; 58:1201-1207 (1996).
24. Taylor, P. Anticholinesterase agents in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Edition, Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A. S. et al, eds. Pergamon Press, New York, 131-149 (1990).

25. Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle, J.T., De Long, M.R., Alzheimer's Disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol*; 10: 122-126 (1981).



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrEXELON<sup>MD</sup>

#### Gélules et solution orale de tartrate hydrogéné de rivastigmine

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EXELON<sup>MD</sup> et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EXELON<sup>MD</sup>. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

Les patients/ou les aidants devraient lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre EXELON<sup>MD</sup>. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les directives de votre médecin.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### À quoi sert ce médicament?

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

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

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

#### Comment agit-il?

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

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

#### Quand ne doit-on pas l'utiliser?

Si l'une de ces restrictions s'applique à vous, veuillez en informer votre médecin et ne pas prendre EXELON<sup>MD</sup>.

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la rivastigmine (y compris à EXELON<sup>MD</sup> PATCH) ou à l'un des autres ingrédients énumérés dans le présent document (voir « **Quels sont les ingrédients non médicinaux?** »).
- Si la prise d'un médicament semblable à EXELON<sup>MD</sup> a déjà déclenché chez vous une réaction allergique.
- Si vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Si vous avez déjà eu une réaction cutanée allergique à EXELON<sup>MD</sup> PATCH qui s'est étendue au-delà de la taille du timbre et/ou une réaction plus grave au point d'application du timbre (comme des cloques, une aggravation de l'inflammation de la peau, de l'enflure) qui ne s'est pas atténuée dans les 48 heures suivant le retrait du timbre transdermique.
- Si vous avez déjà eu une grave éruption cutanée sur de grandes surfaces de votre corps ou des cloques sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales pendant que vous utilisiez les timbres EXELON<sup>MD</sup> PATCH, ou les gélules ou la solution orale EXELON<sup>MD</sup>.

Vous ne devez prendre EXELON<sup>MD</sup> que s'il vous a été prescrit par un médecin.

#### Quel est l'ingrédient médicinal?

Le principe actif d'EXELON<sup>MD</sup> est le tartrate hydrogéné de rivastigmine.

#### Quels sont les ingrédients non médicinaux?

Les gélules EXELON<sup>MD</sup> contiennent les substances inactives suivantes : hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium. L'enveloppe est faite de gélatine, d'oxyde rouge et (ou) jaune de fer et d'anhydride titanique. La base de l'encre d'impression est l'oxyde rouge de fer.

La solution orale EXELON<sup>MD</sup> contient du benzoate de sodium, de l'acide citrique, du citrate de sodium, du colorant jaune de quinoléine WS E104 et de l'eau purifiée.

La solution orale EXELON<sup>MD</sup> doit être utilisée avec soins, car l'acide benzoïque est un léger irritant de la peau, des yeux et des muqueuses.

#### Sous quelle forme est-il offert?

**Gélules :** Chaque gélule renferme 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg de rivastigmine sous forme de tartrate hydrogéné de rivastigmine.

**Solution orale :** Chaque mL de solution orale EXELON<sup>MD</sup> contient 2 mg de rivastigmine sous forme de tartrate hydrogéné de rivastigmine.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser EXELON<sup>MD</sup> si :

- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'un rythme cardiaque irrégulier;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'asthme ou d'une maladie respiratoire grave;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de convulsions (crises d'épilepsie);
- vous avez déjà eu un ulcère d'estomac ou êtes exposé à un risque plus élevé d'ulcère (par exemple, si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou de fortes doses d'acide acétylsalicylique [AAS]);
- vous avez un faible poids corporel (moins de 50 kg);
- vous éprouvez actuellement ou avez déjà éprouvé des difficultés à uriner;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de problèmes au foie ou aux reins;
- vous présentez actuellement ou vous avez déjà présenté une inflammation du pancréas;
- vous êtes enceinte, avez l'intention de concevoir un enfant, ou si vous allaitez;
- vous avez des tremblements;
- il vous arrive de vous évanouir.
- vous présentez des réactions gastro-intestinales, telles que des nausées (maux de cœur) intenses, des vomissements et de la diarrhée. La diarrhée ou les vomissements prolongés peuvent entraîner de la déshydratation (perte d'une trop grande quantité de liquide).

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

Votre médecin déterminera si vous pouvez prendre EXELON<sup>MD</sup> et, dans l'affirmative, s'il doit surveiller de près votre état pendant votre traitement.

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

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

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

médecin : il vous dira si vous pouvez prendre EXELON<sup>MD</sup> avec vos médicaments.

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

EXELON<sup>MD</sup> ne doit pas être pris en même temps que le métoclopramide (un médicament utilisé pour soulager ou prévenir les nausées et les vomissements), car leurs effets peuvent s'additionner et causer des réactions indésirables (p. ex., raideur des membres et tremblements des mains).

Enfin, si vous devez subir une intervention chirurgicale nécessitant la prise d'anesthésiques (médicament produisant une perte de sensibilité), veuillez aviser le médecin que vous prenez EXELON<sup>MD</sup>.

La prudence s'impose lorsque EXELON<sup>MD</sup> est administré en même temps que des bêta-bloquants (médicaments comme l'aténolol qui servent à traiter l'hypertension, l'angine et d'autres troubles cardiaques). Leurs effets peuvent s'additionner et entraîner une bradycardie (faible fréquence cardiaque) pouvant se traduire par une syncope (évanouissement).

## MODE D'EMPLOI

EXELON<sup>MD</sup> a été prescrit à votre intention seulement. Il ne doit être administré à personne d'autre ni pour quelque autre maladie que ce soit.

EXELON<sup>MD</sup> doit être pris avec des aliments.

**Gélules :** Avalez la gélule entière avec un peu de liquide, sans l'ouvrir ni la croquer.

**Solution orale :** Retirer la seringue de son étui protecteur. À l'aide de la seringue, prélever du flacon la quantité de solution orale EXELON<sup>MD</sup> qui vous a été prescrite. Chaque dose de solution orale EXELON<sup>MD</sup> peut être avalée directement à partir de la seringue ou être mélangée dans un verre avec un peu d'eau, de jus de fruit ou de boisson gazeuse servis froids. Bien brasser le mélange et le boire en entier.

1. Retirer la seringue de son étui protecteur. Appuyer sur le bouchon à l'épreuve des enfants et le tourner pour ouvrir le flacon.



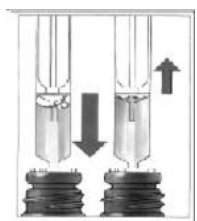
2. Insérer le bout de la seringue dans l'obturateur blanc qui se trouve sur le goulot du flacon.



3. En tenant bien la seringue, tirer sur le piston pour obtenir la dose prescrite par le médecin (se servir des graduations figurant sur le côté de la seringue).



4. Avant de retirer la seringue du flacon contenant la dose de médicament prescrite, expulser les grosses bulles d'air en actionnant le piston de haut en bas à quelques reprises. Lorsque les grosses bulles ont disparu, tirer une fois de plus sur le piston pour obtenir la dose prescrite par le médecin. On ne doit pas se soucier de la présence de petites bulles. Elles n'affectent en rien la dose prescrite. Retirer la seringue du flacon.



5. On peut avaler la solution orale EXELON<sup>MD</sup> directement de la seringue ou la mélanger dans un verre avec un peu d'eau, de jus de fruit ou de boisson gazeuse servis froids. Bien brasser le mélange et le boire en entier directement. **NE PAS MÉLANGER LA SOLUTION AVEC D'AUTRES LIQUIDES.**



6. Après usage, essuyer l'extérieur de la seringue avec un linge propre et la remettre dans son étui. Fermer le flacon à l'aide du bouchon à l'épreuve des enfants.



### Dose habituelle :

Vous devez prendre EXELON<sup>MD</sup> 2 fois par jour, soit une gélule au petit déjeuner et une autre au souper. Le fait de prendre EXELON<sup>MD</sup> à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament.

Votre médecin vous indiquera la dose d'EXELON<sup>MD</sup> que vous devrez prendre. Vous recevrez d'abord une faible dose, qui sera augmentée progressivement, selon votre réponse au traitement. La posologie ne doit pas dépasser 6 mg, 2 fois par jour (12 mg/jour).

Vous devez prendre votre médicament chaque jour pour profiter de ses bienfaits. Si vous avez des questions sur la durée du traitement par EXELON<sup>MD</sup>, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### Surdosage :

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

- Certaines personnes qui ont pris accidentellement une trop grande quantité d'EXELON<sup>MD</sup> ont souffert de nausées (se sentir malade), de vomissements (être malade), et de diarrhée.
- Certaines personnes peuvent également souffrir d'hypertension, d'hallucinations, de ralentissement des battements du cœur et d'évanouissements.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'EXELON<sup>MD</sup>, il n'y a pas lieu de vous inquiéter : sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Cependant, NE prenez PAS deux doses à la fois.

Ne cessez pas votre traitement par EXELON<sup>MD</sup> ou n'en modifiez pas la dose sans d'abord consulter votre médecin.

Si vous interrompez le traitement par EXELON<sup>MD</sup> durant plus de 3 jours, veuillez NE PAS le reprendre sans avoir communiqué avec votre médecin.

**COMMENT TRAITER LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients qui utilisent EXELON<sup>MD</sup> peuvent présenter des effets secondaires, mais ceux-ci ne touchent pas nécessairement tout le monde.

Pendant les études cliniques, la plupart des effets secondaires d'EXELON<sup>MD</sup> ont été légers ou modérés.

Les effets secondaires observés le plus souvent (touchant entre 1 et 10 patients sur 100) ont été :

- Maux de cœur (les nausées, les vomissements), la diarrhée, les malaises gastriques après les repas, les douleurs d'estomac ainsi que la perte d'appétit;
- les étourdissements, les maux de tête, l'envie de dormir, la somnolence, les tremblements;
- l'agitation, les cauchemars, la confusion, et l'anxiété;
- la faiblesse, la fatigue, un sentiment de malaise généralisé;
- la transpiration;
- une perte de poids.

D'autres effets indésirables fréquemment signalés avec EXELON<sup>MD</sup> sont :

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

Ces effets secondaires disparaîtront fort probablement au fur et à mesure que votre organisme s'adapte au traitement ou après une diminution de la dose. S'ils persistent, toutefois, vous devriez prendre conseil auprès de votre médecin.

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

- des troubles de sommeil,
- changements des résultats des tests sanguins relatifs au foie
- des chutes accidentelles,
- posture anormale accompagnée d'un manque de maîtrise des mouvements,
- incapacité à se retenir d'uriner (incontinence urinaire)

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

- cloques.

D'autres effets secondaires associés à EXELON<sup>MD</sup> ont été signalés à une fréquence inconnue :

- agression,
- rythme cardiaque irrégulier (troubles cardiaques),

- inflammation de la peau, cloques ou enflure qui s'aggrave et se propage.

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

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur oppressante dans la poitrine (crise cardiaque)			√
	Perte d'une trop grande quantité de liquide (déshydratation)			√
Peu fréquent	Perte de conscience		√	
	Dépression		√	
	Perte de coordination, difficulté à parler et signes de troubles cérébraux (accident vasculaire cérébral)			√
Rare	Douleur à la poitrine		√	
	Épilepsie (crises ou convulsions)			√
	Éruption cutanée, démangeaisons		√	
	Ulcère gastrique (estomac) ou duodénal (intestin)		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Très rare</b>	Sang dans les selles ou les vomissures			√
	Vomissements intenses avec rupture possible de l'œsophage			√
	Infection des voies urinaires		√	
	Douleur intense dans le haut de l'estomac s'accompagnant souvent de nausées et de vomissements (inflammation du pancréas)			√
	Problèmes cardiaques / battements rapides, lents ou irréguliers			√
	Hallucinations		√	
	Formation de cloques sur la peau, dans la bouche, près des yeux et sur les régions génitales			√
<b>Fréquence inconnue</b>	Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines anormalement foncées ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue et perte d'appétit (troubles du foie, y compris hépatite)			√
	Raideur des membres, tremblements des mains,			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
spasmes corporels, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, production excessive de salive, trouble de l'exécution des mouvements (symptômes extra-pyramidaux)				

Les effets indésirables suivants, qui ne figurent pas dans la liste des effets indésirables liés à l'emploi des gélules et de la solution orale EXELON<sup>MD</sup>, ont été signalés avec EXELON<sup>MD</sup> PATCH :

Rare : hyperactivité (niveau d'activité anormalement élevé, agitation).

Très rare : insuffisance hépatique (nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, douleur dans la partie haute de l'estomac)

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'EXELON<sup>MD</sup> veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- N'utilisez pas EXELON<sup>MD</sup> passé la date de péremption.
- Conservez EXELON<sup>MD</sup> à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne pas réfrigérer ou congeler la solution orale d'EXELON<sup>MD</sup>.
- Conserver la solution orale EXELON<sup>MD</sup> dans son contenant d'origine, en position verticale.
- Gardez EXELON<sup>MD</sup> dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

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

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

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au :

1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc., 385 boul. Bouchard, Dorval QC H9S 1A9, a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 19 juillet 2016

EXELON est une marque déposée