

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 26/01/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RIVASTIGMINE ARROW 3 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de rivastigmine..... 4,8 mg

Equivalent à 3 mg de rivastigmine.

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule de taille n° 2 corps et coiffe de couleur orange, marquée à l'encre noire d'un « H » sur la coiffe et de « 68 » sur le corps, contenant une poudre granuleuse blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

Posologie

La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Les gélules doivent être avalées entières.

Dose initiale

1,5 mg deux fois par jour.

Ajustement posologique

La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.

En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple : nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple : tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée, ou le traitement pourra être arrêté.

Dose d'entretien

La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si, après 3 mois de traitement à la dose d'entretien, les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.

La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec des hallucinations visuelles (voir rubrique 5.1).

L'effet du traitement n'a pas été étudié au-delà de 6 mois dans des études contrôlées *versus* placebo.

Reprise du traitement

Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris à 1,5 mg deux fois par jour.

L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez ces patients, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies car les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés, cependant, RIVASTIGMINE ARROW gélule peut être utilisé chez cette population de patients à condition qu'une surveillance étroite soit mise en place (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de RIVASTIGMINE ARROW dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

4.3. Contre-indications

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- des antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique de rivastigmine (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être réinitié à 1,5 mg deux fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (par exemple : vomissements).

Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (par exemple : aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients développant des réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact au dispositif transdermique de rivastigmine et qui nécessitent encore un traitement par rivastigmine doivent changer pour la rivastigmine orale uniquement après un test allergique négatif et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibles à la rivastigmine suite à une exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent prendre de rivastigmine sous aucune forme.

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des dermatites allergiques (disséminées) lors de l'administration de rivastigmine quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les patients et les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.

Ajustement posologique : des effets indésirables (tels que : hypertension et hallucinations chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier tremblements, chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés à la suite d'une augmentation

de la dose. Ces effets peuvent disparaître après une diminution de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par RIVASTIGMINE ARROW a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont doses-dépendants, et peuvent survenir particulièrement lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences.

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids. Les inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé.

En cas de vomissements sévères associés à un traitement par la rivastigmine, les doses doivent être ajustées de manière appropriée, comme recommandé en rubrique 4.2. Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.8). De tels événements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.

La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infarctus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) (voir rubrique 4.8).

La rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères. Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution en cas d'antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

Les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver une rétention urinaire et des convulsions. La prudence est recommandée lors du traitement de patients prédisposés à de telles maladies.

L'utilisation de la rivastigmine chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson, ou souffrant d'autres types de démences ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple : déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux. Une aggravation (incluant bradykinésie, dyskinésie, troubles de la marche) et une augmentation de l'incidence ou de l'intensité des tremblements ont été observées chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.8). Ces événements ont conduit à l'arrêt de la rivastigmine dans quelques cas (par exemple : arrêts dus aux tremblements, 1,7 % avec rivastigmine *versus* 0 % avec placebo). Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.

Populations à risque

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, RIVASTIGMINE ARROW peut être utilisé chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire.

Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.

Excipient

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être envisagés si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (par exemple : oxybutynine, toltérodine).

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues

chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (par exemple : les produits antiarythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).

Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associée avec des médicaments favorisant l'apparition de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, véralpride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les femmes gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant le passage de la rivastigmine dans le lait maternel. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (voir section 5.3). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'homme sont inconnus.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire des étourdissements et une somnolence, principalement à l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation posologique. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38 %) et vomissements (23 %), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.

Liste tabulée des effets indésirables

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants, listés ci-dessous dans le Tableau 1, ont été rapportés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par la rivastigmine.

Tableau 1

Infections et infestations	
Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexies
Fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquence indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Cauchemars
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Fréquence indéterminée	Agressivité, impatience
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Tremblements
Peu fréquent	Syncope
Rare	Convulsions
Très rare	Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson)
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine
Très rare	Arythmie (par exemple : bradycardie, bloc atrio-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Fréquence indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Rare	Ulcères gastriques et duodénaux
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale
Très rare	Pancréatite
Fréquence indéterminée	Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée	Hépatites
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Rash
Fréquence indéterminée	Prurit, dermatite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine : délire, fièvre (fréquent), appétit diminué, incontinence urinaire (fréquent), hyperactivité psychomotrice (peu fréquent),

érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (fréquence indéterminée).

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules de rivastigmine.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Impatience
Fréquent	Hallucinations visuelles
Fréquent	Dépression
Fréquence indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très Fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Maladie de Parkinson (aggravation)
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésie
Fréquent	Hypokinésie
Fréquent	Hypertonie (phénomène de la roue dentée)
Peu Fréquent	Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Fréquence indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Fréquence indéterminée	Dermatite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très Fréquent	Chute
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche
Fréquent	Démarche parkinsonienne

L'effet indésirable supplémentaire suivant a été observé dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques de rivastigmine : agitation (fréquent).

Le Tableau 3 liste le nombre et le pourcentage de patients ayant présentés des effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens dans le cadre de l'étude clinique spécifique conduite pendant 24 semaines avec la rivastigmine chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson.

Tableau 3

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Rivastigmine n (%)	Placebo n (%)
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients présentant des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sialorrhée	5 (1,4)	0
Dyskinésie	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrome parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble de l'équilibre	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculo-squelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptomatologie

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été signalée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale.

En outre après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés.

Prise en charge

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique.

L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaesthésiques, anticholinestérasiques, code ATC : N06DA03.

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendant de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40 % de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 heures après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de la rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle, l'autonomie, notamment pour se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent, etc.).

Les patients étudiés avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24.

Les résultats pour les patients répondeurs cliniques, obtenus en regroupant deux études réalisées à doses variables parmi les trois essais pivots multicentriques sur 26 semaines menés chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer légère à modérée, sont rassemblés dans le Tableau 4 ci-dessous. Une amélioration cliniquement significative dans ces études a été définie a priori par une amélioration d'au moins 4 points de l'ADAS-Cog, une amélioration de la CIBIC-Plus ou une amélioration d'au moins 10 % de la PDS.

De plus, une définition a posteriori du caractère répondeur est également fournie dans ce tableau. La définition secondaire du caractère répondeur nécessite une amélioration de 4 points ou plus de l'ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS. Selon cette définition, la dose moyenne pour les répondeurs dans le groupe des posologies comprises entre 6 et 12 mg était de 9,3 mg. Il est important de noter que les échelles utilisées dans cette indication varient et que les comparaisons directes des résultats entre différents agents thérapeutiques sont sans valeur.

Tableau 4

Mesure de la réponse	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)			
	Analyse en intention de traiter		Analyse LOCF****	
	Rivastigmine 6 -12 mg N = 473	Placebo N = 472	Rivastigmine 6 - 12 mg N = 379	Placebo N = 444
Amélioration à l'ADAS-Cog d'au moins 4 points	21 ***	12	25 ***	12
Amélioration de la CIBIC-Plus	29 ***	18	32 ***	19
Amélioration de la PDS d'au moins 10 %	26 ***	17	30 ***	18
Au moins 4 points d'amélioration à l'ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS	10 *	6	12 **	6

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001,

**** Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées)

Etudes cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson

L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude-pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24. L'efficacité a été établie à l'aide de deux échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le Tableau

5 ci-dessous: l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives et l'ADCS -CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tableau 5

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rivastigmine	ADCS-CGIC Placebo
Population ITT + RDO	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Moyenne à l'état initial ± ET	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 sem ± ET	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	2,88 ¹		n/a	
Valeur p vs placebo	< 0,001 ¹		< 0,007 ²	
Population ITT - LOCF	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Moyenne à l'état initial ± ET	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	3,54 ¹		n/a	
Valeur p <i>versus</i> placebo	< 0,001 ¹		≤ 0,001 ²	

¹ Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

² Valeurs moyennes présentées par convenance, analyse catégorielle réalisée sur le test van Elteren ITT : Intent-To-Treat (intention de traiter) ; RDO : Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués) ; LOCF : Last Observation Carried Forward (Dernière observation rapportée).

Bien que l'effet du traitement ait été démontré dans la totalité de la population de l'étude, les données suggèrent qu'un effet supérieur du traitement par rapport au placebo a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec des hallucinations visuelles (voir Tableau 6).

Tableau 6

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rivastigmine	ADAS-Cog Placebo
	Patients avec des hallucinations visuelles		Patients sans hallucinations visuelles	
Population ITT + RDO	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Moyenne à l'état initial ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 1,0 ± semaines ± ET	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Différence de traitement ajustée	4,27 ¹		2,09 ¹	
Valeur p vs placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Valeur initiale moyenne ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée	4,73 ¹		2,14 ¹	
Valeur p <i>versus</i> placebo	0,002 ¹		2,14 ¹	

¹ Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable. Une différence positive indique une amélioration.

ITT : Intent-To-Treat (intention de traiter) ; RDO : Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la rivastigmine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer et dans le traitement des démences chez des patients avec une maladie de Parkinson idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 ± 13 %.

La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (t_{max}) d'environ 90 minutes, diminue la C_{max} et augmente l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 30 %.

Distribution

La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40 %. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.

Biotransformation

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase. *In vitro*, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minimale de l'acétylcholinestérase (< 10 %).

Les résultats des études *in vitro* indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que les iso-enzymes principales du cytochrome P₄₅₀ ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est approximativement de 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg.

Élimination

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion rénale est la voie principale d'élimination des métabolites. Après l'administration de ¹⁴C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90 %) en 24 heures. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23% chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n=75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.

Sujets âgés

La biodisponibilité de la rivastigmine est plus élevée chez le sujet âgé que chez les jeunes volontaires sains. Néanmoins, les études menées chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et âgés de 50 à 92 ans n'ont pas mis en évidence de modification de la biodisponibilité avec l'âge.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la C_{max} de rivastigmine est augmentée d'environ 60 % et l'ASC est plus que doublée.

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la C_{max} et l'ASC de la rivastigmine sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale. Par contre, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la C_{max} ou de l'ASC n'a été retrouvée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après administration répétée réalisées chez le rat, la souris et le chien ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Aucune marge de sécurité chez l'homme n'a pu être obtenue au cours des études chez l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10⁴ fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.

Aucun caractère de carcinogénicité n'a été retrouvé dans les études menées chez la souris et le rat à la dose maximale tolérée mais l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites a été plus faible que celle observée chez l'homme. Rapportée à la surface corporelle, l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites fut approximativement

équivalente à la dose maximale recommandée chez l'homme (12 mg/jour) ; toutefois, par rapport à la dose maximale chez l'homme, la dose chez l'animal a été six fois supérieure.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents.

Un léger potentiel d'irritation de l'œil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline
Hypromellose (5cp)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine
Lauryl sulfate de sodium

Encre d'impression :

Gomme laque
Propylène glycol
Solution d'ammonium concentrée
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

RIVASTIGMINE ARROW, gélule est disponible sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) et en flacon (PEHD) muni d'une fermeture en polypropylène (PP).

Boîte de 2, 4, 8, 10, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 250 et 500 gélules sous plaquettes.

Flacon de 30 et 500 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 268 483 0 9 : 2 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 484 7 7 : 4 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 485 3 8 : 8 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 487 6 7 : 10 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 488 2 8 : 28 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 489 9 6 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 490 7 8 : 56 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 491 3 9 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 493 6 8 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 494 2 9 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 495 9 7 : 112 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 496 5 8 : 120 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 497 1 9 : 30 gélules en flacon (PEHD)
- 34009 584 087 4 8 : 250 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 584 088 0 9 : 500 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 584 089 7 7 : 500 gélules en flacon (PEHD)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Liste I.

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie. Prescription réservée aux spécialistes et services GERIATRIE, NEUROLOGIE et PSYCHIATRIE.