

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva, 1,5 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 1,5 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule avec une tête blanche imprimée « R » et un corps blanc imprimé « 1.5 ».

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.

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 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 plusieurs 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 ou 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, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.4).

Enfants :

L'usage de la rivastigmine n'est pas recommandé chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

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

- une hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation ;

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 plusieurs jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

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 Teva a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-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 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 ou 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, 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 vs 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 patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Rivastigmine Teva 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.

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 de l'anesthésique. Un ajustement de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement pourra être envisagé si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres substances cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des médicaments anticholinergiques.

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

Pour la rivastigmine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle. 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.

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.

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. La rivastigmine a donc une influence mineure ou 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

Les effets indésirables 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.

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 Rivastigmine Teva.

Les effets indésirables dans le Tableau 1 listé selon la classification des systèmes d'organe et des catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies avec la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Infections et infestations	
Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Agressivité, agitation
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 auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Peu 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	Elévation des enzymes hépatiques
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Éruption cutanée
Inconnu	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par la rivastigmine.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Agitation
Indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Aggravation de la maladie de Parkinson
Fréquent	Bradykinésie

Fréquent	Dyskinésie
Peu fréquent	Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Rigidité musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche

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

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 avec des effets indésirables	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
Dyskinésies	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 postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosqueletiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

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. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de nausées, vomissements et diarrhées, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg a été rapporté : ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique.

Traitement

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 anti-émétiques 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 : 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 dépendants 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 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une 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 d'une 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 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 (une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (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-pivot 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 de 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 Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
Amélioration à 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

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 2 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 semaines ± 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 versus 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 versus 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 reportée)

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 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 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 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 versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± 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 versus placebo	0,002 ¹		0,010 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)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'1 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.

Métabolisme

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'1 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* et des études effectuées chez l'animal indiquent que les principaux iso-enzymes 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 urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après 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.

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.

Sujets insuffisants hépatiques

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

Sujets insuffisants hépatiques

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC 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 10^4 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif.

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 était 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 était 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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La gélule contient

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine
Encre utilisée pour l'impression - Noir S-1-17822/S-1-17823 :
Gomme laque vernie - 45%
Oxyde de fer noir
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacons en polyéthylène haute densité [PEHD] avec bouchon en polypropylène scellable par induction : 250 gélules.
- 28, 56 ou 112 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/aluminium.
- 50 x 1 gélules en plaquettes thermoformées en PVC/aluminium prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

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

17/04/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva, 3 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 3 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule avec une tête de couleur chair imprimée « R » et un corps blanc imprimé « 3 ».

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.

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 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 plusieurs jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

Insuffisance rénale ou 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, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.4).

Enfants :

L'usage de la rivastigmine n'est pas recommandé chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

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

- une hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation ;

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 plusieurs jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

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 Teva a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-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 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 duodénal 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 ou 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, 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 vs 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 patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Rivastigmine Teva 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.

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 de l'anesthésique. Un ajustement de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement pourra être envisagé si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres substances cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des médicaments anticholinergiques.

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

Pour la rivastigmine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle. 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.

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.

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. La rivastigmine a donc une influence mineure ou 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

Les effets indésirables 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.

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 Rivastigmine Teva.

Les effets indésirables dans le Tableau 1 listé selon la classification des systèmes d'organe et des catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies avec la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Infections et infestations	
-----------------------------------	--

Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Agressivité, agitation
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 auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Peu 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	Elévation des enzymes hépatiques
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Éruption cutanée
Inconnu	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par la rivastigmine.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Agitation
Indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Aggravation de la maladie de Parkinson
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésie

Peu fréquent	Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Rigidité musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche

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

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 avec des effets indésirables	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

Dyskinésies	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 postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosqueletiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

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. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de nausées, vomissements et diarrhées, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg a été rapporté : ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique.

Traitement

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 anti-émétiques 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 : 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 dépendants 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 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une 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 d'une 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 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 (une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (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-pivot 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 de 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 Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
Amélioration à 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

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 2 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 semaines ± 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 versus 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 versus 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 reportée)

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 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 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 semaines ± ET	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Différence de traitement	4,27 ¹		2,09 ¹	

ajustée				
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± 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 versus placebo	0,002 ¹		0,010 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)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'1 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.

Métabolisme

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'1 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* et des études effectuées chez l'animal indiquent que les principaux iso-enzymes 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 urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après 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.

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.

Sujets insuffisants hépatiques

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

Sujets insuffisants hépatiques

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC 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 10^4 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif.

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 était 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 était 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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La gélule contient

Cellulose microcristalline
Hypromellose
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
Encre utilisée pour l'impression - Noir S-1-17822/S-1-17823
Gomme laque vernie - 45%
Oxyde de fer noir
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacons en polyéthylène haute densité [PEHD] avec bouchon en polypropylène scellable par induction : 250 gélules.
- 28, 56 ou 112 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/aluminium.
- 50 x 1 gélules en plaquettes thermoformées en PVC/aluminium prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

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

17/04/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva, 4,5 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 4,5 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule avec une tête de couleur orange imprimée « R » et corps de couleur orange imprimé « 4.5 ».

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.

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 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 plusieurs jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

Insuffisance rénale ou 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 puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.4).

Enfants :

L'usage de la rivastigmine n'est pas recommandé chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

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

- une hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation ;

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 plusieurs jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

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 Teva a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées sont dose-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 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 duodénal 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 ou 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, 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 vs 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 patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Rivastigmine Teva 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.

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 de l'anesthésique. Un ajustement de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement pourra être envisagé si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres substances cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des médicaments anticholinergiques.

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

Pour la rivastigmine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle. 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.

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.

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. La rivastigmine a donc une influence mineure ou 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

Les effets indésirables 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.

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 Rivastigmine Teva.

Les effets indésirables dans le Tableau 1 listé selon la classification des systèmes d'organe et des catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies avec la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Infections et infestations	
-----------------------------------	--

Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Agressivité, agitation
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 auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Peu 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	Elévation des enzymes hépatiques
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Éruption cutanée
Inconnu	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par la rivastigmine.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Agitation
Indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Aggravation de la maladie de Parkinson
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésie

Peu fréquent	Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Rigidité musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche

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

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 avec des effets indésirables	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

Dyskinésies	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 postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosqueletiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

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. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de nausées, vomissements et diarrhées, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg a été rapporté : ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique.

Traitement

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 anti-émétiques 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 : 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 dépendants 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 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une 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 d'une 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 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 (une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (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-pivot 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 de 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 Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
Amélioration à 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

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 2 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 semaines ± 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 versus 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 versus 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 reportée)

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 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 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 semaines ± ET	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Différence de traitement	4,27 ¹		2,09 ¹	

ajustée				
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± 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 versus placebo	0,002 ¹		0,010 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)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'1 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.

Métabolisme

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'1 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* et des études effectuées chez l'animal indiquent que les principaux iso-enzymes 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 urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après 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.

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.

Sujets insuffisants hépatiques

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

Sujets insuffisants hépatiques

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC 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 10^4 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif.

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 était 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 était 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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La gélule contient

Cellulose microcristalline
Hypromellose
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
Encre utilisée pour l'impression - Noir S-1-17822/S-1-17823
Gomme laque vernie - 45%
Oxyde de fer noir
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacons en polyéthylène haute densité [PEHD] avec bouchon en polypropylène scellable par induction : 250 gélules.
- 28, 56 ou 112 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/aluminium.
- 50 x 1 gélules en plaquettes thermoformées en PVC/aluminium prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

17/04/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva, 6 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient de la rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate, correspondant à 6 mg de rivastigmine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule avec une tête de couleur orange imprimée « R » et corps de couleur chair imprimé « 6 ».

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.

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 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 plusieurs jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

Insuffisance rénale ou 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, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.4).

Enfants :

L'usage de la rivastigmine n'est pas recommandé chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

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

- une hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation.

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 plusieurs jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (ex. vomissements).

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 Teva a été arrêté (voir rubrique 4.8).

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-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 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 duodénal 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 ou 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, 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 vs 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 patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Rivastigmine Teva 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.

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 de l'anesthésique. Un ajustement de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement pourra être envisagé si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres substances cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des médicaments anticholinergiques.

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

Pour la rivastigmine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé chez le rat et le lapin, sauf à des doses entraînant une toxicité maternelle. 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.

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.

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. La rivastigmine a donc une influence mineure ou 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

Les effets indésirables 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.

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 Rivastigmine Teva.

Les effets indésirables dans le Tableau 1 listé selon la classification des systèmes d'organe et des catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies avec la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Infections et infestations	
-----------------------------------	--

Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Indéterminée	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation
Fréquent	Confusion
Fréquent	anxiété
Peu fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminée	Agressivité, agitation
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 auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très fréquent	Vomissements
Très fréquent	Diarrhée
Peu 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	Elévation des enzymes hépatiques
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Éruption cutanée
Inconnu	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Le Tableau 2 montre les effets indésirables observés chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par la rivastigmine.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Fréquent	Agitation
Indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges
Fréquent	Somnolence
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Aggravation de la maladie de Parkinson
Fréquent	Bradykinésie
Fréquent	Dyskinésie

Peu fréquent	Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Indéterminée	Maladie du sinus
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Rigidité musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie
Fréquent	Troubles de la marche

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

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 avec des effets indésirables	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

Dyskinésies	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 postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosqueletiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

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. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de nausées, vomissements et diarrhées, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Un cas d'ingestion de 46 mg a été rapporté : ce malade a récupéré totalement au bout de 24 heures avec un traitement symptomatique.

Traitement

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 anti-émétiques 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 : 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 dépendants 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 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une 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 d'une 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 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 (une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (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-pivot 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 de 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 Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmine 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmine 6-12 mg N=379	Placebo N=444
Amélioration à 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

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 2 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 semaines ± 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 versus 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 versus 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 reportée)

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 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 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 semaines ± ET	1,0±9,2	-2,1±8,3	2,6±7,6	0,1±6,9
Différence de traitement	4,27 ¹		2,09 ¹	

ajustée				
Valeur p versus placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Moyenne à l'état initial ± 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 versus placebo	0,002 ¹		0,010 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)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'1 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.

Métabolisme

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'1 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* et des études effectuées chez l'animal indiquent que les principaux iso-enzymes 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 urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après 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.

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.

Sujets insuffisants hépatiques

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

Sujets insuffisants hépatiques

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC 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 10^4 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif.

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 était 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 était 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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La gélule contient

Cellulose microcristalline
Hypromellose
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
Encre utilisée pour l'impression - Noir S-1-17822/S-1-17823
Gomme laque vernie - 45%
Oxyde de fer noir
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacons en polyéthylène haute densité [PEHD] avec bouchon en polypropylène scellable par induction : 250 gélules.
- 28, 56 ou 112 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/aluminium.
- 50 x 1 gélules en plaquettes thermoformées en PVC/aluminium prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

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

17/04/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Royaume-Uni

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA Santé,
Rue Bellocier,
89100 Sens,
France

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
République Tchèque

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale (voir Annexe I Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'assure que le système de pharmacovigilance, présentée dans le module 1.8.1 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant et pendant la mise sur le marché du produit.

PSURs

Le calendrier de soumission des PSURs pour Rivastigmine gélules doit suivre le calendrier de soumission des PSURs pour le médicament de référence.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton – Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 1,5 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Plaquettes Thermoformées
28 gélules
50 x 1 gélules
56 gélules
112 gélules

Flacons
250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine Teva 1,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées - Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot n°:

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Contenant des gélules - Etiquette en papier autocollante - Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 1,5 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avalez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/001
EU/1/09/513/002
EU/1/09/513/003
EU/1/09/513/004
EU/1/09/513/005

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton – Rivastigmine Teva 3mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 3 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 3 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Plaquettes Thermoformées
28 gélules
50 x 1 gélules
56 gélules
112 gélules

Flacons
250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine Teva 3 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées - Rivastigmine Teva 3 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 3 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot n°:

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Contenant des gélules - Etiquette en papier autocollante - Rivastigmine Teva 3 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 3 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 3 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avalez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/006
EU/1/09/513/007
EU/1/09/513/008
EU/1/09/513/009
EU/1/09/513/010

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton – Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 4,5 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Plaquettes Thermoformées
28 gélules
50 x 1 gélules
56 gélules
112 gélules

Flacons
250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine Teva 4,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées - Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot n°:

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Contenant des gélules - Etiquette en papier autocollante - Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 4,5 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avalez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/011
EU/1/09/513/012
EU/1/09/513/013
EU/1/09/513/014
EU/1/09/513/015

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton – Rivastigmine Teva 6 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 6 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 6 mg de rivastigmine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Plaquettes Thermoformées
28 gélules
50 x 1 gélules
56 gélules
112 gélules

Flacons
250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivastigmine Teva 6 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées - Rivastigmine Teva 6 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 6 mg gélules
Rivastigmine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot n°:

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Contenant des gélules - Etiquette en papier autocollante - Rivastigmine Teva 6 mg gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivastigmine Teva 6 mg gélules
Rivastigmine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'hydrogénotartrate de rivastigmine correspondant à 6 mg de rivastigmine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avalez les gélules entières sans les écraser, ni les ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/09/513/016
EU/1/09/513/017
EU/1/09/513/018
EU/1/09/513/019
EU/1/09/513/020

13. NUMERO DU LOT

Lot n°:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rivastigmine Teva 1,5 mg gélules

Rivastigmine Teva 3 mg gélules

Rivastigmine Teva 4,5 mg gélules

Rivastigmine Teva 6 mg gélules

Rivastigmine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Rivastigmine Teva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivastigmine Teva
3. Comment prendre Rivastigmine Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rivastigmine Teva
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE RIVASTIGMINE TEVA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Le principe actif de Rivastigmine Teva est la rivastigmine.

La rivastigmine appartient à une classe de substances appelées anticholinestérasiques.

Rivastigmine Teva est utilisé pour le traitement des troubles de la mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il est également utilisé pour le traitement de la démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE RIVASTIGMINE TEVA

Ne prenez jamais Rivastigmine Teva

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la rivastigmine (le principe actif de Rivastigmine Teva) ou à l'un des autres composants de Rivastigmine Teva listés dans la section 6 de cette notice.
- Si cela s'applique à vous, parlez-en à votre médecin et ne prenez pas Rivastigmine Teva.

Faites attention avec Rivastigmine Teva

- Si vous avez, ou avez eu des battements du cœur irréguliers,
- si vous avez, ou avez eu un ulcère actif de l'estomac,
- si vous avez, ou avez eu des difficultés à uriner,
- si vous avez, ou avez eu ou des crises convulsives,
- si vous avez, ou avez eu de l'asthme ou une maladie respiratoire sévère,
- si vous avez, ou avez eu une insuffisance rénale,
- si vous avez, ou avez eu, une insuffisance hépatique,
- si vous souffrez de tremblements,

- si vous avez un poids corporel bas,
- si vous avez des manifestations gastro-intestinales telles que nausées (mal au cœur), vomissements, et diarrhées. Vous pourriez vous déshydrater (perte importante de liquide) si les vomissements ou les diarrhées sont prolongés.

Si un de ces effets s'applique à vous, votre médecin pourra avoir besoin de vous surveiller davantage lors de votre traitement par ce médicament.

Si vous n'avez pas pris Rivastigmine Teva pendant plusieurs jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

L'utilisation de Rivastigmine Teva chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans) n'est pas recommandée.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Rivastigmine Teva ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets similaires. Rivastigmine Teva pourrait interférer avec les médicaments anticholinergiques (médicaments utilisés pour soulager les crampes d'estomac ou spasmes, pour traiter la maladie de Parkinson ou pour prévenir le mal des transports).

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de votre traitement par Rivastigmine Teva, parlez-en à votre médecin avant toute anesthésie car Rivastigmine Teva peut augmenter les effets de certains relaxants musculaires durant l'anesthésie.

Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin si vous débutez une grossesse pendant le traitement. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Rivastigmine Teva au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité clairement définie.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Rivastigmine Teva .

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous dira si votre maladie vous autorise à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en toute sécurité. Rivastigmine Teva est susceptible de provoquer des étourdissements et une somnolence, principalement au début du traitement ou lorsque l'on augmente la dose. Si vous vous sentez pris de sensations de vertiges ou d'endormissements, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou ne faites pas de tâches qui nécessitent votre attention.

3. COMMENT PRENDRE RIVASTIGMINE TEVA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment débiter le traitement

Votre médecin vous dira quelle dose d'Rivastigmine Teva vous devez prendre.

- Le traitement débute habituellement à de faibles doses.
- Votre médecin augmentera progressivement les doses en fonction de votre réponse au traitement.
- La dose la plus élevée qui devrait être prise est de 6,0 mg deux fois par jour.

Votre médecin évaluera régulièrement si le médicament est efficace pour vous. Il surveillera également votre poids durant la période où vous prendrez ce traitement.

Si vous n'avez pas pris Rivastigmine Teva pendant plusieurs jours, ne reprenez pas votre traitement avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Prendre votre traitement

- Avertissez votre entourage que vous prenez Rivastigmine Teva.
 - Si vous voulez que le traitement soit efficace, prenez Rivastigmine Teva tous les jours.
 - Prenez Rivastigmine Teva deux fois par jour, le matin et le soir, avec les aliments.
 - Avalez les gélules avec une boisson.
- N'ouvrez pas ou n'écrasez pas les gélules.

Si vous avez pris plus de Rivastigmine Teva que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez, par erreur, pris plus de Rivastigmine Teva qu'il ne vous en a été prescrit, prévenez votre médecin. Vous pouvez nécessiter d'une surveillance médicale. Certaines personnes qui ont, par erreur, pris plus de Rivastigmine Teva ont eu mal au cœur (nausées), ont présenté des vomissements, des diarrhées, une augmentation de la tension artérielle et des hallucinations. Un ralentissement du rythme cardiaque et syncope peuvent également survenir.

Si vous oubliez de prendre Rivastigmine Teva

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose de Rivastigmine Teva, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rivastigmine Teva peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il se peut que vous ayez des effets indésirables, plus souvent en début de traitement ou quand la dose est augmentée. Le plus souvent, ces effets indésirables vont disparaître progressivement au fur et à mesure que votre organisme s'habitue au médicament.

Leur fréquence est définie comme suit :

Très fréquent (affecte plus de 1 patient sur 10)

Fréquent (affecte entre de 1 et 10 patients sur 100)

Peu fréquent (affecte entre 1 et 10 patients sur 1 000)

Rare (affecte entre 1 et 10 patients sur 10 000)

Très rare (affecte moins de 1 patient sur 10 000)

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

Très fréquent

- Sensation de vertiges.
- Perte d'appétit.
- Troubles de l'estomac comme mal au cœur (nausées) ou vomissements, diarrhées.

Fréquent

- Anxiété.
- Sueurs.
- Maux de tête.
- Brûlures d'estomac.
- Perte de poids.
- Douleurs d'estomac.
- Sensation d'agitation.

- Sensation de fatigue ou d'affaiblissement.
- Sensation de malaise général / se sentir malade.
- Tremblements ou sensation de confusion.

Peu fréquent

- Dépression.
- Difficulté à s'endormir.
- Evanouissement ou chute accidentelle.
- Altération de la fonction du foie.

Rare

- Douleurs dans la poitrine.
- Eruptions cutanées, démangeaisons.
- Crises convulsives.
- Ulcères gastro-intestinaux.

Très rare

- Elévation de la tension artérielle.
- Infection urinaire.
- Vision de choses qui n'existent pas (hallucinations).
- Troubles du rythme cardiaque comme accélération ou ralentissement des battements du cœur.
- Saignements gastro-intestinaux – présence de sang dans les selles ou lors de vomissements.
- Inflammation du pancréas – les signes incluent des douleurs importantes du haut de l'estomac, associées fréquemment à un mal au cœur (nausées) et des vomissements.
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires –tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements.

Fréquence indéterminée

- Vomissements violents qui peuvent conduire à une rupture du conduit reliant votre bouche à votre estomac (œsophage).
- Déshydratation (perte importante de liquide).
- Troubles du foie (jaunissement de la peau, jaunissement du blanc des yeux, coloration anormalement foncée des urines ou nausées inexplicables, vomissements, fatigue ou perte d'appétit).
- Agressivité, sensation d'agitation.
- Battements du cœur irréguliers.

Patients atteints de démences et de la maladie de Parkinson

Ces patients développent des effets indésirables plus souvent. Ils développent également certains effets indésirables supplémentaires :

Très fréquent

- Tremblements

Fréquent

- Anxiété.
- Sensation d'impatience.
- Ralentissement des battements du cœur.
- Difficulté à s'endormir.
- Hypersécrétion de salive et déshydratation.
- Mouvements anormalement lents ou mouvements difficiles à contrôler.
- Aggravation d'une maladie de Parkinson ou apparition de symptômes similaires –tels que rigidité musculaire, difficulté à réaliser des mouvements.

Peu Fréquent

- Irrégularité des battements du cœur et mauvais contrôle des mouvements

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine et peuvent se produire avec les gélules :

Fréquent

- Fièvre.
- Confusion sévère.

En cas de survenue de tels symptômes, contactez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'une assistance médicale.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER RIVASTIGMINE TEVA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rivastigmine Teva après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Rivastigmine Teva

La substance active est la rivastigmine.

Rivastigmine Teva 1,5 mg gélule contient 1,5 mg de rivastigmine sous forme d'hydrogénotartrate de rivastigmine.

Rivastigmine Teva 3 mg gélule contient 3 mg de rivastigmine. sous forme d'hydrogénotartrate de rivastigmine.

Rivastigmine Teva 4,5 mg gélule contient 4,5 mg de rivastigmine. sous forme d'hydrogénotartrate de rivastigmine.

Rivastigmine Teva 6 mg gélule contient 6 mg de rivastigmine. sous forme d'hydrogénotartrate de rivastigmine.

Les autres composants sont :

La gélule contient : cellulose microcristalline, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, encre.

Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E171), gélatine et encre utilisée pour l'impression - Noir S-1-17822/S-1-17823 (gomme laque vernie - 45% dans l'éthanol contenant oxyde de fer noir, alcool n-butyle, alcool isopropylique, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium). De plus, Rivastigmine Teva 3 mg, 4,5 mg et 6 mg gélules contiennent de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer jaune (E 172).

Qu'est-ce que Rivastigmine Teva et contenu de l'emballage extérieur

- Rivastigmine Teva 1,5 mg gélule : gélule à tête blanche imprimée « R » et un corps blanc imprimé « 1,5 »

- Rivastigmine Teva 3, mg gélule: gélule à tête de couleur chair imprimée « R » et un corps blanc imprimé « 3 ».
- Rivastigmine Teva 4,5 mg gélule: gélule à tête de couleur orange imprimée «R» et un corps de couleur orange imprimé « 4,5 ».
- Rivastigmine Teva 6,0 mg gélule : gélule à tête de couleur orange imprimée «R» et un corps de couleur chair imprimé « 6 ».

Les gélules de Rivastigmine Teva sont conditionnées en plaquettes thermoformées de 28, 56 et 112 gélules, plaquettes thermoformées prédécoupées contenant 50 x 1 gélules et en flacons contenant 250 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays-Bas

Fabricant :

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hongrie

Ou :

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Hongrie

Ou :

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Royaume-Uni

Ou :

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Ou :

TEVA Santé
Rue Bellocier,
89100 Sens
France

Ou :

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
République Tchèque

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 0731 40208

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>