

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REMINYL 4 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution buvable contient 4 mg de galantamine (sous forme de bromhydrate).

Excipients à effet notoire:

parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution buvable limpide et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Reminyl est indiqué dans le traitement symptomatique de la démence légère à modérément sévère de type Alzheimer.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes / Personnes âgées

Avant d'instaurer le traitement

Le diagnostic de démence probable de type Alzheimer doit être adéquatement confirmé conformément aux critères cliniques en vigueur (voir rubrique 4.4).

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 8 mg/jour (2x 4 mg/jour) pendant 4 semaines.

Dose d'entretien

La tolérance et la posologie de la galantamine doivent être réévaluées à intervalle régulier, de préférence dans les 3 mois après le début du traitement. Par après, le bénéfice clinique de la galantamine et la tolérance du patient au traitement doivent être réévalués à intervalle régulier conformément aux critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le patient en retire un bénéfice thérapeutique et qu'il tolère le traitement par la galantamine. L'arrêt de la galantamine doit être envisagé si l'effet thérapeutique n'est plus manifeste ou si le patient ne tolère plus le traitement.

La dose d'entretien initiale est de 16 mg/jour (2x 8 mg/jour). Les patients doivent être maintenus à cette posologie pendant au moins 4 semaines.

Une augmentation jusqu'à la dose d'entretien de 24 mg/jour (2x 12 mg/jour) devra être envisagée, sur une base individuelle, après un bilan approprié incluant une évaluation du bénéfice clinique et la tolérance.

Chez les patients ne montrant pas d'amélioration de la réponse clinique à la dose de 24 mg/jour ou qui ne tolèrent pas une telle dose, une réduction de la dose à 16 mg/jour sera envisagée.

Arrêt du traitement

Il n'y a pas d'effet rebond après l'arrêt brusque du traitement (p. ex. en préparation à une intervention chirurgicale).

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent être plus élevées chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 9 ml/min.

L'utilisation de la galantamine est contre-indiquée chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 9 ml/min (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent être plus élevées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), sur la base de modèles pharmacocinétiques, il est indiqué d'instaurer le traitement à la dose de 1x 4 mg/jour, de préférence le matin, et ce pendant au moins 1 semaine. Ensuite, ces patients doivent passer à 2x4 mg/jour pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, la posologie journalière ne peut pas excéder 2x 8 mg.

L'utilisation de la galantamine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3.) en cas d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Traitements concomitants

Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP 2D6 ou CYP 3A4, une réduction de la dose peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la galantamine dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Reminyl solution buvable doit être administré par voie orale, deux fois par jour, de préférence au petit déjeuner et au dîner. Il convient d'assurer une prise de liquide suffisante pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Etant donné qu'on ne dispose pas de données sur l'utilisation de la galantamine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) ni chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 9 ml/min, la galantamine est contre-indiquée chez ces patients. La galantamine est contre-indiquée chez les patients présentant à la fois des troubles hépatiques et des troubles rénaux cliniquement significatifs.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Types de démence

Reminyl est indiqué pour les patients atteints de démence légère à modérément sévère du type Alzheimer. Le bénéfice de la galantamine chez des patients présentant d'autres types de démence ou d'autres types de troubles de la mémoire n'a pas été démontré. Dans 2 études cliniques d'une durée de 2 ans chez des personnes présentant un déficit cognitif léger, appelé aussi *Mild Cognitive Impairment* (ce qui comprend des types plus légers de troubles de la mémoire qui ne remplissent pas les critères de démence de type Alzheimer), aucun bénéfice du traitement par la galantamine n'a pu être démontré en ce qui concerne le ralentissement de la détérioration cognitive ou la réduction de la conversion clinique du déficit cognitif léger en démence. Le taux de mortalité dans le groupe de la galantamine a été significativement supérieur à celui dans le groupe du placebo, soit 14/1026 (1,4%) patients sous galantamine et 3/1022 (0,3%) patients sous placebo. Les causes des décès étaient variées. Environ la moitié des décès de patients sous galantamine ont semblé résulter de diverses causes vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite). On ignore la pertinence de cette observation pour le traitement des patients atteints de démence de type Alzheimer.

Aucune augmentation de la mortalité dans le groupe de la galantamine n'a été observée lors d'une étude à long terme, randomisée, contrôlée versus placebo menée chez 2045 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée. Le taux de mortalité dans le groupe placebo a été significativement plus élevé que dans le groupe galantamine. Il y a eu 56/1021 (5,5 %) décès chez les patients sous placebo et 33/1024 (3,2 %) décès chez les patients sous galantamine (*hazard ratio* et intervalle de confiance à 95 % de 0,58 [0,37 ; 0,89] ; p=0,011).

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer doit être établi selon les critères en vigueur par un médecin expérimenté. Le traitement par la galantamine doit se faire sous contrôle médical et ne peut être instauré que si une personne aidante est disponible pour contrôler la prise régulière du médicament par le patient.

Réactions cutanées graves

Chez des patients traités par Reminyl, des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été signalées (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'informer les patients sur les signes de réactions cutanées graves et d'arrêter l'utilisation de Reminyl aux premiers signes d'éruption cutanée.

Surveillance du poids

Les patients Alzheimer perdent du poids. Les traitements par les inhibiteurs de la cholinestérase, incluant la galantamine, ont été associés à une perte de poids chez ces patients. C'est pourquoi le poids du patient doit être surveillé au cours du traitement.

Situations nécessitant une prudence

Comme c'est le cas pour d'autres cholinomimétiques, la galantamine sera administrée avec précaution dans les cas suivants :

Troubles cardiaques

Du fait de leur mécanisme d'action, les cholinomimétiques peuvent avoir un effet vagotonique sur la fréquence cardiaque, incluant bradycardie et tous types de bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.8). Cet effet potentiel peut être particulièrement marqué chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal ou un autre trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire ou recevant un traitement concomitant par des médicaments ralentissant significativement la fréquence cardiaque, tels la digoxine et les bêtabloquants ou chez les patients avec des troubles électrolytiques non corrigés (par exemple, hyperkaliémie, hypokaliémie).

La prudence est nécessaire en cas d'administration de galantamine à des patients présentant des pathologies cardiovasculaires, par exemple : période immédiatement post-infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire de survenue récente, bloc de branche de second degré ou d'un degré supérieur, angor instable ou insuffisance cardiaque congestive, en particulier NYHA groupe III-IV.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été rapportés chez des patients utilisant des doses thérapeutiques de galantamine, et de torsades de pointes en lien avec des surdosages (voir section 4.9). La galantamine doit donc être utilisée avec précaution chez les patients présentant des allongements de l'intervalle QTc, chez les patients traités avec des médicaments affectant l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant des maladies cardiaques préexistantes ou des déséquilibres électrolytiques.

Dans une analyse poolée d'études contrôlées versus placebo chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer traités par galantamine, une augmentation de l'incidence de certains événements indésirables cardiovasculaires a été observée (voir rubrique 4.8).

Affections gastro-intestinales

Un suivi clinique doit être mis en place chez les patients présentant un risque accru de développer un ulcère peptique, en cas par exemple d'antécédents de maladie ulcéreuse ou de prédisposition à cette maladie, y compris chez les patients traités concomitamment par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de la galantamine est déconseillée chez les patients présentant une obstruction gastro-intestinale ou ayant récemment subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale.

Affections du système nerveux

Des crises épileptiques ont été rapportées avec la galantamine (voir rubrique 4.8). L'activité épileptiforme peut également être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Dans des cas rares, une augmentation du tonus cholinergique peut aggraver les symptômes de type parkinsonien.

Dans une analyse combinée d'études contrôlées contre placebo auprès de patients atteints de démence de type Alzheimer traités par la galantamine, des événements cérébrovasculaires ont été parfois observés (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en considération lors de l'administration de la galantamine à des patients présentant une maladie cérébrovasculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Les cholinomimétiques doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme sévère ou de maladie bronchopulmonaire obstructive ou atteints d'infections pulmonaires actives (p. ex. pneumonie).

Affections du rein et des voies urinaires

L'utilisation de la galantamine est déconseillée chez les patients présentant une obstruction du tractus urinaire ou ayant subi récemment une intervention chirurgicale au niveau de la vessie.

Actes médicaux et chirurgicaux

Comme c'est le cas pour d'autres cholinomimétiques, la galantamine est susceptible d'exacerber la relaxation musculaire induite par la succinylcholine au cours de l'anesthésie, en particulier en cas de déficit en pseudo-cholinestérase.

Excipients de Reminyl solution buvable

Reminyl solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 6 ml de Reminyl 4 mg/ml solution buvable (équivalent à la dose maximale de Reminyl par jour), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

Du fait de son mécanisme d'action, la galantamine ne peut pas être administrée simultanément avec d'autres agents cholinomimétiques (tels que ambénonium, donépézil, néostigmine, pyridostigmine, rivastigmine ou pilocarpine en administration systémique). La galantamine peut antagoniser les effets des médicaments anticholinergiques. Lorsque l'arrêt brusque d'un médicament anticholinergique tel que l'atropine s'avère nécessaire, il existe un risque potentiel d'exacerbation des effets de la galantamine. Comme pour tout cholinomimétique, une interaction pharmacodynamique est possible avec les médicaments qui ralentissent significativement la fréquence cardiaque, comme la digoxine, les bêta-bloquants, certains inhibiteurs des canaux calciques et l'amiodarone. La prudence est nécessaire avec les médicaments pouvant induire des *torsades de pointes*. Dans ce cas, un ECG doit être envisagé.

En raison de ses propriétés cholinomimétiques, la galantamine est susceptible de renforcer la relaxation musculaire induite par la succinylcholine au cours de l'anesthésie, en particulier en cas de déficit en pseudo-cholinestérase.

Interactions pharmacocinétiques

L'élimination de la galantamine procède selon plusieurs voies métaboliques ainsi que par excrétion rénale. Le risque d'interactions cliniquement significatives est faible. Toutefois, la survenue d'interactions significatives peut avoir un retentissement clinique chez certains individus. L'administration concomitante avec des aliments ralentit la vitesse d'absorption de la galantamine mais ne modifie pas son degré d'absorption. Il est recommandé de prendre Reminyl avec de la nourriture afin de minimiser les effets indésirables de type cholinergique.

Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de la galantamine

Des études cliniques d'interaction ont montré une augmentation de la biodisponibilité de la galantamine d'environ 40% en cas de co-administration avec la paroxétine (inhibiteur puissant du CYP2D6) et de 30% et 12% lors d'une co-administration avec le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4).

De ce fait, au cours de l'instauration d'un traitement par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple, quinidine, paroxétine ou fluoxétine) ou du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole ou ritonavir), les patients peuvent présenter une augmentation de l'incidence des effets indésirables de type cholinergique, surtout des nausées et vomissements. Dans ce cas, suivant la tolérance, une réduction de la dose d'entretien de galantamine peut être envisagée (voir rubrique 4.2).

La mémantine, un antagoniste du récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), administrée à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour pendant 2 jours suivie de 10 mg deux fois par jour pendant 12 jours, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la galantamine (sous la forme des gélules Reminyl 16 mg à libération prolongée une fois par jour) à l'état d'équilibre.

Effets de la galantamine sur le métabolisme d'autres médicaments

À des doses thérapeutiques de 24 mg par jour, la galantamine n'a pas eu d'effet sur la cinétique de la digoxine bien que des interactions pharmacodynamiques puissent survenir (voir également les interactions pharmacodynamiques).

La galantamine à la dose thérapeutique de 24 mg/jour, n'a pas eu d'effet sur la cinétique de la warfarine ni sur le temps de prothrombine sous warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour la galantamine, il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3.). Reminyl ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement

On ignore si la galantamine est excrétée dans le lait maternel humain et il n'existe pas d'études cliniques chez la femme qui allaite. En conséquence, les femmes traitées par la galantamine ne peuvent pas allaiter.

Fertilité

L'effet de la galantamine sur la fertilité chez l'Homme n'a pas été évalué.

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

La galantamine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les symptômes incluent des sensations de vertiges et une somnolence, en particulier pendant les premières semaines suivant l'instauration du traitement.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous reflète les données obtenues avec Reminyl au cours de huit études cliniques contrôlées versus placebo en double aveugle (N=6502), de cinq études cliniques en ouvert (N=1454) et de notifications post-marketing spontanées.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été les nausées (21%) et les vomissements (11%). Ils se sont produits principalement pendant les périodes d'ajustement de la dose, ont duré moins d'une semaine dans la plupart des cas et la majorité des patients n'ont connu qu'un seul épisode. Dans ces circonstances, il peut être utile de prescrire des antiémétiques et de veiller à ce que le patient boive suffisamment.

Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$); et très rare ($< 1/10.000$).

Classe de système d'organes	Effet indésirable			
	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Déshydratation	
Affections psychiatriques		Hallucination; dépression	Hallucination visuelle, hallucination auditive	
Affections du système nerveux		Syncope; sensation d'étourdissement; tremblement; céphalée; somnolence; léthargie	Paresthésies; dysgueusie; hypersomnie; crises épileptiques*	
Affections oculaires			Vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Tinnitus	
Affections cardiaques		Bradycardie	Extrasystoles supraventriculaires; bloc auriculoventriculaire du premier degré; bradycardie sinusale; palpitations	Bloc auriculoventriculaire complet
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension; bouffées congestives	
Affections gastro-intestinales	Vomissements; nausées	Douleur abdominale; douleur dans l'abdomen supérieur; diarrhée; dyspepsie; gêne abdominale	Haut-le-cœur	

Classe de système d'organes	Effet indésirable			
	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires				Hépatite
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			Hyperhidrose	Syndrome de Stevens-Johnson ; pustulose exanthématique aiguë généralisée ; érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Spasmes musculaires	Faiblesse musculaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue; asthénie; malaise		
Investigations		Perte de poids	Augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute ; déchirure		

* Les effets liés à la classe des médicaments anti-démence, inhibiteurs d'acétylcholinestérase, incluent les convulsions/crises épileptiques (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.afmps.be

e-mail : adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX,

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg,

Tél. : (+352) 2478 5592

Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

On peut s'attendre à ce que les signes et symptômes d'un surdosage massif en galantamine soient similaires à ceux observés lors de surdosages avec d'autres cholinomimétiques. Ces effets concernent généralement le système nerveux central, le système nerveux parasympathique et la synapse neuromusculaire. En plus de faiblesse musculaire ou de fasciculations, certains signes ou la totalité des signes d'une crise cholinergique peuvent apparaître : nausées sévères, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmoiement, miction, défécation, transpiration, bradycardie, hypotension, collapsus et convulsions. Une faiblesse musculaire croissante avec hypersécrétions trachéales et bronchospasmes peut conduire à une atteinte des voies aériennes pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Au cours de la période après la mise sur le marché, il y a eu des rapports de *torsade de pointes*, d'allongement QT, de bradycardie, de tachycardie ventriculaire et de brève perte de conscience en association avec des surdoses involontaires de galantamine. Dans un cas où la dose était connue, 8 comprimés à 4 mg (32 mg en tout) ont été ingérés en l'espace d'une journée.

Deux cas supplémentaires d'ingestion accidentelle de 32 mg (nausée, vomissements et bouche sèche ; nausée, vomissements et douleur substernale) et un cas de 40 mg (vomissements), ont donné lieu à de courtes périodes d'hospitalisation pour observation, suivies d'un rétablissement complet. Un seul patient, à qui l'on avait prescrit 24 mg/jour et qui avait des antécédents d'hallucinations au cours des deux années antérieures, a reçu par erreur une posologie de 24 mg deux fois par jour pendant 34 jours et a développé des hallucinations requérant une hospitalisation. Un autre patient, à qui l'on avait prescrit 16 mg/jour sous forme de solution orale, a ingéré par inadvertance 160 mg (40 ml) et a présenté une heure plus tard des symptômes tels que transpiration, vomissements, bradycardie et épisode proche de la syncope, ce qui a nécessité un traitement hospitalier. Ces symptômes ont disparu dans les 24 heures.

Traitement

Comme pour tout surdosage, des mesures générales de soutien doivent être mises en place. Dans les cas graves, des anticholinergiques tels que l'atropine peuvent être utilisés comme antidote des effets cholinomimétiques. Une dose initiale de 0,5 à 1,0 mg par voie intraveineuse est recommandée, des doses supplémentaires seront administrées en fonction de la réponse clinique.

Etant donné que les stratégies de prise en charge d'un surdosage évoluent continuellement, il est conseillé de contacter un centre antipoison pour s'informer sur les dernières recommandations en matière de prise en charge d'un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antidémence, code ATC : N06DA04

Mécanisme d'action

La galantamine, un alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur sélectif, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, la galantamine potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques, probablement en se liant à un site allostérique du récepteur. En conséquence, une augmentation de l'activité du système cholinergique associée à une amélioration de la fonction cognitive peut être obtenue chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Essais cliniques

Dans des essais cliniques contrôlés contre placebo d'une durée de 5 à 6 mois, l'efficacité clinique de la galantamine a été démontrée pour des posologies de 16, 24 et 32 mg/jour. Les doses de 16 et 24 mg/jour se sont révélées avoir le meilleur rapport bénéfices/risques et sont les doses d'entretien recommandées. L'efficacité clinique de la galantamine a été démontrée à l'aide d'outils d'évaluation portant sur les 3 principaux ensembles de symptômes de la maladie et d'une échelle globale: échelle ADAS-Cog (mesure de la performance cognitive), échelles DAD et ADCS-ADL-Inventory (mesures des activités de base et des activités instrumentales quotidiennes), Inventaire Neuropsychiatrique (NPI, échelle de mesure des troubles du comportement) et échelle CIBIC-plus (évaluation globale par un médecin indépendant, basée sur un entretien clinique avec le patient et la personne aidante).

Analyse composite du patient répondant au traitement, sur la base des critères suivants :

- **au moins 4 points d'amélioration sur l'échelle ADAS-Cog/11 par rapport aux valeurs initiales et**
- **score du CIBIC-plus inchangé + amélioré (1-4), et**
- **score DAD/ADL inchangé + amélioré. Voir tableau ci-après.**

Traitement	Au moins 4 points d'amélioration par rapport au score initial sur l'ADAS-Cog/11 et CIBIC-plus Inchangé + amélioré							
	Changement de la DAD ≥ 0 GAL-USA-1 et GAL-INT-1 (mois 6)				Changement dans l' "ADCS/ADLInventory" ≥ 0 GAL-USA-10 (mois 5)			
	N	n (%) répondeurs	Comparaison avec le placebo		N	n (%) répondeurs	Comparaison avec le placebo	
			Différence (IC 95%)	Valeur de p [†]			Différence (IC 95%)	Valeur de p [†]
<u>Analyse en intention de traiter classique</u>								
Placebo	422	21 (5,0)	—	—	273	18 (6,6)	—	—
Gal 16 mg/jour	—	—	—	—	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Gal 24 mg/jour	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<u>Analyse LOCF* traditionnelle</u>								
Placebo	412	23 (5,6)	—	—	261	17 (6,5)	—	—
Gal 16 mg/jour	—	—	—	—	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Gal 24 mg/jour	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001

[†] Test de CMH portant sur la différence versus placebo

* LOCF : *Last Observation Carried Forward* (dernière observation rapportée)

Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer avec affection cérébrovasculaire

Les résultats d'une étude en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 26 semaines dans laquelle ont été inclus des patients présentant une démence vasculaire ainsi que des patients atteints de

la maladie d'Alzheimer et d'une maladie cérébrovasculaire concomitante ("démence mixte"), indiquent que l'effet symptomatique de la galantamine est maintenu chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'une maladie cérébrovasculaire concomitante (voir rubrique 4.4). Dans une analyse de sous-groupes post-hoc, aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans le sous-groupe des patients présentant une démence vasculaire seule.

Dans une seconde étude contrôlée contre placebo de 26 semaines auprès de patients présentant une démence vasculaire probable, aucun bénéfice clinique du traitement par la galantamine n'a été démontré.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La galantamine est une substance alcaline dotée d'une seule constante d'ionisation ($pK_a = 8,2$). La galantamine est légèrement lipophile et a un coefficient de partage ($\log P$) de 1,09 entre le n-octanol et une solution tampon de pH 12. L'hydrosolubilité (pH 6) est de 31 mg/ml. La galantamine a 3 centres chiraux. La forme S-R-S est la forme naturelle. La galantamine est partiellement métabolisée par divers cytochromes, principalement par le CYP2D6 et le CYP3A4. Certains des métabolites formés au cours du métabolisme de la galantamine se sont révélés actifs *in vitro* mais sans importance *in vivo*.

Absorption

L'absorption est rapide, le t_{max} est atteint en environ 1 heure avec les comprimés et la solution buvable. La biodisponibilité absolue de la galantamine est élevée ($88,5 \pm 5,4\%$). La présence de nourriture retarde l'absorption et réduit la C_{max} d'environ 25% sans affecter le degré d'absorption (ASC).

Distribution

Le volume moyen de distribution est de 175 l. La liaison aux protéines plasmatiques est faible : 18%.

Biotransformation

Jusqu'à 75% de la dose administrée est éliminée sous forme de métabolites. Les études *in vitro* montrent que le CYP2D6 est impliqué dans la formation de l'O-desméthylgalantamine et le CYP3A4 dans la formation de la N-oxyde-galantamine. Les niveaux d'excrétion de la radioactivité totale dans les urines et les fèces ne diffèrent pas entre métaboliseurs lents et métaboliseurs rapides du CYP2D6. Dans le plasma des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides, la galantamine inchangée et son dérivé glucuroné représentent la presque totalité de la radioactivité dans l'échantillon. Après administration d'une dose unique, aucun des métabolites actifs de la galantamine (norgalantamine, O-desméthylgalantamine et O-desméthyl-norgalantamine) n'a été détecté sous forme non conjuguée dans le plasma des métaboliseurs lents et rapides. Après administration répétée, la norgalantamine est détectable dans le plasma des patients, mais ne représente pas plus de 10% des taux plasmatiques de galantamine. Les études *in vitro* indiquent que le potentiel d'inhibition de la galantamine vis-à-vis des principales formes de CYP450 humain est très faible.

Élimination

Les concentrations plasmatiques de galantamine diminuent de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 7-8 h chez le volontaire sain. Il ressort de l'analyse pharmacocinétique de population que la clairance orale typique dans la population-cible est d'environ 200 ml/min, avec une variabilité interindividuelle de 30%. Sept jours après administration d'une dose unique de 4 mg de 3H -galantamine, 90-97% de la radioactivité est retrouvé dans l'urine, et 2,2-6,3% dans les fèces. Après perfusion intraveineuse et administration orale, 18-22% de la dose est excrétée sous forme de galantamine inchangée dans les urines après 24 heures, avec une clairance rénale de $68,4 \pm 22,0$ ml/min, représentant 20-25% de la clairance plasmatique totale.

Linéarité de la dose

Après administrations orales répétées de 12 et 16 mg de galantamine en comprimés deux fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes à la vallée et au pic fluctuent respectivement entre 29-97 ng/ml et 42-137 ng/ml. La pharmacocinétique de la galantamine est linéaire dans l'intervalle posologique de 4-16 mg deux fois par jour. Chez les patients traités par 12 ou 16 mg deux fois par jour, aucune accumulation de galantamine n'a été observée entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois.

Caractéristiques des patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Les données obtenues au cours des essais cliniques indiquent que les concentrations plasmatiques de galantamine sont 30-40% plus élevées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les volontaires sains jeunes. Les données de l'analyse pharmacocinétique de la population montrent que, chez la femme, la clairance est 20% plus basse que chez l'homme. Il n'a pas été observé d'effet majeur de l'âge en soi ou de la race sur la clairance de la galantamine. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, la clairance de la galantamine est d'environ 25% plus basse que celle observée chez les métaboliseurs rapides, mais aucune bimodalité n'est observée dans la population étudiée. Par conséquent, le statut métabolique du patient est considéré sans influence cliniquement significative dans l'ensemble de la population.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Comme il ressort d'une étude chez des insuffisants rénaux, l'élimination de la galantamine se réduit lorsque la clairance de la créatinine diminue. Par comparaison aux patients présentant une maladie d'Alzheimer, les concentrations plasmatiques au pic et à la vallée ne sont pas augmentées chez des patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 9 ml/min. Par conséquent, il n'est pas attendu d'augmentation des événements indésirables et une adaptation posologique n'est donc pas nécessaire (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de la galantamine chez les sujets d'étude présentant une légère diminution de la fonction hépatique (score Child-Pugh de 5-6) étaient comparables à celles observées chez des sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7-9), l'ASC et la demi-vie de la galantamine ont augmenté d'environ 30% (voir rubrique 4.2.).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans des études de Phase III approfondies, où l'on utilisait des doses de 12 et 16 mg deux fois par jour, aucune corrélation claire n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes et les paramètres d'efficacité (c.-à-d. modifications sur l'ADAS-Cog11 et CIBIC-plus à 6 mois).

Les concentrations plasmatiques mesurées chez des patients ayant présenté une syncope sont du même ordre que celles mesurées chez les autres patients ayant reçu la même dose.

Il s'est avéré que la survenue de nausées était corrélée à des pics de concentration plasmatique plus élevés (voir rubrique 4.5.).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et potentiel carcinogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études relatives à la toxicité pour la reproduction ont montré un léger retard au niveau du développement chez les rats et les lapins, à des doses qui se situent au-dessous du seuil de toxicité pour les femelles gravides.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Saccharine sodique

Hydroxyde de sodium

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution buvable est présentée dans un flacon de verre ambré de 100 ml, muni d'un embout en LDPE, d'un bouchon de sécurité enfant en PP/LDPE, ainsi que d'une pipette de 6 ml en LDPE/PS, graduée en millilitres. La pipette a un volume minimum de 0,5 ml et un volume maximum de 4 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour l'ouverture du flacon et l'utilisation de la pipette :

Fig. 1 : Le flacon est équipé d'une fermeture de sécurité enfant qui doit être ouverte comme suit :

- Appuyez sur le bouchon en plastique tout en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

- Enlevez le bouchon dévissé.

Fig. 2 : Introduisez la pipette dans le flacon.

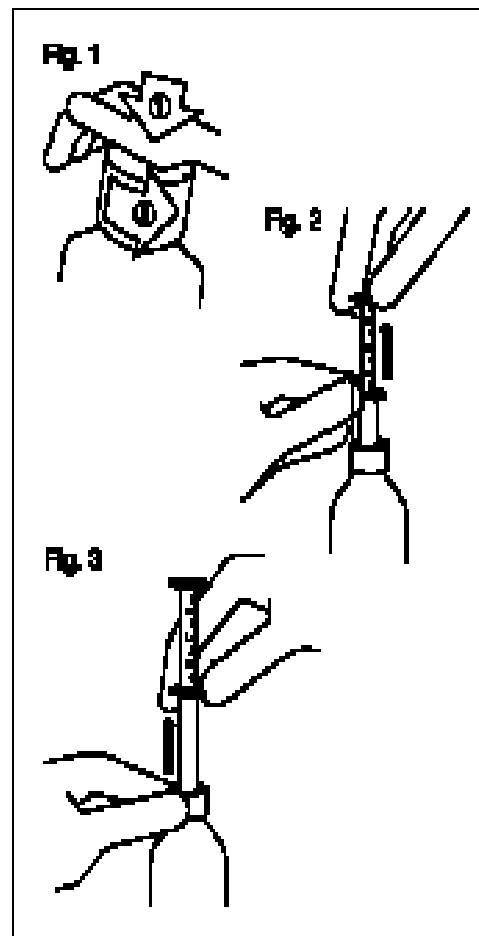
Tout en tenant l'anneau inférieur, tirez l'anneau supérieur vers le haut jusqu'à la graduation correspondant au nombre de millilitre à administrer.

Fig. 3 : Tout en tenant l'anneau inférieur, retirez toute la pipette du flacon.

Videz la pipette dans une boisson non alcoolisée en poussant vers le bas l'anneau supérieur et buvez-la immédiatement.

Refermez le flacon.

Rincez la pipette avec un peu d'eau.



7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8 NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE217052

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

Date de première autorisation : 18 septembre 2000
Date de dernier renouvellement : 1 mars 2010

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2021

Date de l'approbation du texte : 02/2021