

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

REMINYL 8 mg + 16 mg gélules à libération prolongée (emballage de départ)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de 8 mg contient 8 mg de galantamine (sous forme de bromhydrate).
Chaque gélule de 16 mg contient 16 mg de galantamine (sous forme de bromhydrate).

Excipients à effet notoire :

gélule à 8 mg : saccharose 59 mg

gélule à 16 mg : saccharose 117 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée (gélule)

gélules à 8 mg : gélules opaques blanches, taille 4, portant l'inscription « G8 » et contenant des granules blancs à blanc-cassé.

gélules à 16 mg : gélules opaques roses, taille 2, portant l'inscription « G16 » et contenant des granules blancs à blanc-cassé.

4. DONNEES 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)

L'emballage de départ ne doit être utilisé qu'au début du traitement (dose de départ/ dose d'entretien initiale) et ne convient pas pour la poursuite de l'ajustement de la dose ou du traitement d'entretien.

Les gélules à libération prolongée sont également disponibles en dosages de 8 mg, de 16 mg et de 24 mg.

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 8 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 la suite, 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 et les patients doivent être maintenus à cette dose pendant au moins 4 semaines.

Une augmentation jusqu'à la dose d'entretien de 24 mg/jour sera envisagée sur une base individuelle après un bilan approprié incluant une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance.

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

Arrêt du traitement

Il n'y a pas d'effet de rebond à l'arrêt brusque du traitement (par exemple, en vue d'une intervention chirurgicale).

Passage d'un traitement par Reminyl comprimés ou Reminyl solution buvable à un traitement par Reminyl gélules à libération prolongée

Il est recommandé d'administrer aux patients la même posologie journalière de galantamine. Les patients passant au traitement en 1 prise par jour doivent prendre la dernière dose de Reminyl comprimés ou solution buvable le soir et débiter Reminyl gélules à libération prolongée, en 1 prise par jour, le lendemain matin.

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 d'un modèle pharmacocinétique, il est recommandé d'instaurer le traitement à raison d'une gélule à libération prolongée à 8 mg une fois tous les deux jours, de préférence le matin, pendant 1 semaine. Les patients doivent ensuite prendre 8 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez ces patients, la dose ne devra pas excéder 16 mg par jour.

En cas d'insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh > 9), l'utilisation de la galantamine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3.).

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 CYP2D6 ou CYP3A4, 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

Les gélules Reminyl à libération prolongée doivent être administrées par voie orale, une fois par jour le matin, de préférence avec de la nourriture. Les gélules doivent être avalées en entier avec une boisson. Les gélules ne peuvent être ni mâchées ni écrasées.

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 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 ayant l'expérience de cette maladie. Le traitement par la galantamine doit être supervisé par un médecin et ne doit être instauré que si un soignant ou un proche peut s'assurer régulièrement de la prise 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 présentant une maladie d'Alzheimer perdent du poids. Les traitements par les inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la galantamine, ont été associés à une perte de poids chez ces patients. Le poids du patient doit donc être surveillé au cours du traitement.

Situations nécessitant une prudence

Comme avec les 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 des ulcères peptiques, p.ex. les patients qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou sont prédisposés à cette affection, y compris les patients traités concomitamment par des médicaments anti-inflammatoires

non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez les patients présentant une obstruction gastro-intestinale ou se rétablissant d'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 aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Dans de rares cas, une augmentation du tonus cholinergique peut aggraver des 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 seront prescrits avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'asthme sévère ou de pneumopathie obstructive ou atteints d'infections pulmonaires actives (p. ex. pneumonie).

Affections du rein et des voies urinaires

L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires ou se rétablissant d'une intervention chirurgicale sur la vessie.

Actes médicaux et chirurgicaux

Comme c'est le cas pour les autres 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.

Excipients de Reminyl gélules à libération prolongée

Les gélules Reminyl à libération prolongée contiennent du saccharose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne peuvent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Du fait de son mécanisme d'action, la galantamine ne doit 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 s'effectue 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 la nourriture 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 du traitement, en cas de co-administration avec 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, principalement nausées et vomissements. Dans ce cas, en fonction de la tolérance, une réduction de la dose d'entretien de la 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

A 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 doivent 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.

Au cours d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, le profil de sécurité observé avec une seule administration par jour d'une gélule Reminyl à libération prolongée a été similaire en fréquence et nature à celui observé avec la forme comprimé.

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	

Classe de système d'organes	Effet indésirable			
	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
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	
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 (www.afmps.be)

Luxembourg

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

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Il est prévisible que les signes et symptômes d'un surdosage massif en galantamine soient similaires à ceux observés lors d'un surdosage avec d'autres cholinomimétiques. Ces effets concernent généralement le système nerveux central, le système nerveux parasympathique et les jonctions neuromusculaires. 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, sudation, bradycardie, hypotension, collapsus et convulsions. Une faiblesse musculaire croissante avec hypersécrétions trachéales et bronchospasmes peut conduire à une atteinte des voies aériennes supérieures 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 *torsades 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 de 4 mg (32 mg au total) ont été ingérés en une seule 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 d'atropine par voie intraveineuse est recommandée, des doses supplémentaires seront administrées en fonction de la réponse clinique.

Les stratégies de prise en charge d'un surdosage étant en continuelle évolution, il est préconisé de contacter un centre antipoison pour prendre connaissance des dernières recommandations en la matière.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments antidéméntiels,
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, on peut observer chez les patients souffrant d'une démence de type Alzheimer une augmentation de l'activité associée au système cholinergique et une amélioration de la fonction cognitive.

Essais cliniques

Reminyl a été développé à l'origine sous forme de comprimés à libération immédiate à administrer 2 fois par jour. Dans ces essais cliniques contrôlés contre placebo d'une durée de 5 à 6 mois, des doses de galantamine de 16, 24 et 32 mg/jour se sont avérées efficaces. Des 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 de la galantamine a été démontrée à l'aide de paramètres de résultat évaluant les trois principaux groupes de symptômes de la maladie, et au moyen d'échelles globales : l'ADAS-Cog/11 (mesure de la performance cognitive), la DAD et l'ADCS-ADL-Inventory (mesures des activités de base et des activités instrumentales de la vie quotidienne), l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI, échelle de mesure des troubles du comportement) et l'échelle CIBIC-plus (évaluation globale par un médecin indépendant, basée sur un entretien clinique avec le patient et le soignant/ la personne aidante).

Analyse composite du répondeur, en se basant sur :

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

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)

L'efficacité des gélules Reminyl à libération prolongée a été étudiée dans le cadre d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, intitulé GAL-INT-10. L'essai incluait un ajustement de la dose sur 4 semaines et une dose flexible de 16 ou 24 mg par jour pendant 6 mois. Reminyl sous forme de comprimés à libération immédiate (Gal-LI) a été ajouté comme groupe témoin positif. L'efficacité a été évaluée en utilisant les scores ADAS-Cog/11 et CIBIC-Plus comme critères

primaires d'efficacité et les scores ADCS/DAL et NPI comme critères secondaires. Les gélules Reminyl à libération prolongée (Gal-LP) ont donné lieu à des améliorations statistiquement significatives du score ADAS-Cog/11 par comparaison au placebo, mais n'ont pas produit de différence significative du score CIBIC-Plus par rapport au placebo. Pour le score ADCS/ADL, les résultats étaient statistiquement significativement supérieurs comparativement au placebo à la semaine 26.

Analyse composite du répondeur à la semaine 26, en se basant sur :

- **une amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog/11 par rapport aux valeurs de base**
- **un score ADL total inchangé + amélioré (≥ 0)**
- **pas de détérioration du score CIBIC-plus (1-4). Voir tableau ci-dessous.**

GAL-INT-10	Placebo	Gal-LI †	Gal-LP*	Valeur p Gal-LP* vs Placebo
	(N = 245)	(N = 225)	(N = 238)	
Réponse composite : n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008

† Comprimés à libération immédiate

* Gélules à libération prolongée

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 un composé basique avec une 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/solution tampon ($pH = 12$). L'hydrosolubilité ($pH = 6$) est de 31 mg/ml. La galantamine possède 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 de la dégradation de la galantamine se sont révélés actifs *in vitro* mais sans importance *in vivo*.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la galantamine est élevée, $88,5 \pm 5,4\%$. Pour ce qui concerne l'ASC_{24h} et la C_{min}, les gélules de Reminyl à libération prolongée sont bioéquivalentes à 2 comprimés à libération immédiate par jour. La valeur de la C_{max} est atteinte après 4,4 heures et est environ 24% plus faible que celle des comprimés.

La nourriture n'a pas d'effets significatifs sur l'ASC des gélules à libération prolongée. Lorsque la gélule est administrée après un repas, la C_{max} est augmentée d'environ 12% et le T_{max} prolongé d'environ 30 minutes. Ces changements ne sont probablement pas cliniquement significatifs.

Distribution

Le volume moyen de distribution est de 175 l. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, à savoir 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 une seule administration, aucun des métabolites actifs de la galantamine (norgalantamine, O-desméthyl-galantamine et O-desméthyl-norgalantamine) n'a pu être détecté sous forme non conjuguée dans le plasma des métaboliseurs lents et rapides. Après administration répétée, la présence de norgalantamine a pu être démontrée dans le plasma des patients, mais elle ne représentait 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 d'environ 8-10 h chez le volontaire sain. Dans la population-cible, l'analyse pharmacocinétique de population avec les comprimés à libération immédiate fait apparaître une clairance orale typique d'environ 200 ml/min avec une variabilité interindividuelle de 30%. Sept jours après administration d'une dose orale unique de 4 mg de ³H-galantamine, 90-97% de la radioactivité se retrouve 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 sur 24 heures, avec une clairance rénale de 68,4 ± 22,0 ml/min, représentant 20-25% de la clairance plasmatique totale.

Linéarité de la dose

Les propriétés pharmacocinétiques des gélules Reminyl à libération prolongée sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle posologique étudié, à savoir entre 8 et 24 mg une fois par jour, tant chez les groupes de patients âgés que chez les groupes de patients jeunes.

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 des volontaires sains jeunes, principalement du fait de l'âge avancé et de la réduction de la fonction rénale. En se fondant sur une analyse pharmacocinétique de population, on constate que chez la femme la clairance est 20% plus basse que chez l'homme. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, la clairance de la galantamine est environ 25% plus basse que celle observée chez les métaboliseurs rapides, mais aucune distribution bimodale 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

Chez des sujets présentant une légère insuffisance hépatique (score Child-Pugh de 5-6), la pharmacocinétique de la galantamine est comparable à celle des sujets sains. En cas d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7-9), l'ASC et la demi-vie de la galantamine sont augmentées d'environ 30% (voir rubrique 4.2.).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans le cadre de vastes études de phase III incluant des doses de 2 x 12 mg et de 2 x 16 mg par jour, aucune corrélation apparente entre les concentrations plasmatiques moyennes et les paramètres d'efficacité n'a été observée (c'est-à-dire modifications du score ADAS-Cog/11 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 d'autres patients ayant reçu la même dose.

Il s'avère que l'apparition de nausées est corrélée à des pics de concentrations plasmatiques 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 de toxicité pour la reproduction ont montré un léger retard de développement chez les rats et les lapins, à des doses inférieures au seuil de toxicité chez les femelles gravides.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Granules à libération prolongée

Phtalate de diéthyle
Ethylcellulose
Hypromellose
Macrogol 400
Amidon de maïs
Saccharose

Gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

La gélule à 16 mg contient également de l'oxyde de fer rouge (E 172).

Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)
Gomme laque
Propylène glycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 gélules à libération prolongée à 8 mg (plaquette PVC-PE-PVDC/Aluminium) et 28 gélules à libération prolongée à 16 mg (plaquette PVC-PE-PVDC/Aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

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

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

Gélules à libération prolongée 8 mg + 16 mg: BE269437

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

Date de première autorisation : 13 décembre 2004
Date de renouvellement : 1 mars 2010

10. DATE DE MISE A JOUR/DE L'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2021
Date de l'approbation du texte : 02/2021