

**Mentions légales**

**REMINYL® 4 mg/ml, SOLUTION BUvable**  
**(Galantamine)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**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 de galantamine).

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution buvable.

Solution limpide et incolore.

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

REMINYL est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

**4.2. Posologie et mode d'administration**

**Posologie**

**Adultes / Personnes âgées**

**Avant instauration du traitement**

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

**Posologie initiale**

La posologie initiale recommandée est de 8 mg/jour (4 mg 2 fois par jour) pendant 4 semaines.

**Posologie d'entretien**

La tolérance et la posologie de la galantamine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la galantamine et la tolérance du patient au traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la galantamine. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il n'y a plus de preuve de l'effet thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.

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

Une augmentation jusqu'à la posologie d'entretien de 24 mg/jour (12 mg 2 fois par jour) sera envisagée sur une base individuelle après un bilan approprié incluant une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance.

Chez les patients ne montrant pas d'augmentation de la réponse clinique à la posologie de 24 mg/jour ou présentant des signes d'intolérance à 24 mg/jour, une réduction de la posologie à 16 mg/jour devra être envisagée.

#### Arrêt du traitement

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

#### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent être plus élevées chez les patients présentant 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  $\geq 9$  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 augmenter en cas d'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 la posologie de 4 mg une fois par jour, de préférence le matin, et ce pendant au moins 1 semaine. Le traitement doit être ensuite poursuivi à la posologie de 4 mg 2 fois par jour pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 8 mg 2 fois 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 associés

Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou CYP3A4, une réduction de la posologie peut être envisagée ([voir rubrique 4.5](#)).

#### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation appropriée 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 avec le petit déjeuner et le dîner. Un apport liquidien adéquat est nécessaire 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.

En l'absence de données sur l'utilisation de la galantamine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh  $> 9$ ) et chez les patients présentant une clairance de la créatinine  $< 9$  ml/min, la galantamine est contre-indiquée dans ces populations. La galantamine est contre-indiquée chez les patients présentant à la fois une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale significatives.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Types de démences

REMINYL est indiqué dans le traitement des patients atteints des formes légères à modérément sévères de démence de type Alzheimer. Le bénéfice de la galantamine n'a pas été démontré chez les patients présentant d'autres types de démences ou d'autres types de troubles cognitifs. Dans deux études cliniques d'une durée de 2 ans réalisées chez des patients présentant des troubles cognitifs

légers (troubles légers de la mémoire ne remplissant pas les critères d'une maladie d'Alzheimer), la galantamine n'a pas démontré de bénéfice dans le ralentissement du déclin cognitif ou dans la diminution du taux de conversion vers la démence. Le taux de mortalité a été significativement plus élevé que celui du groupe placebo : 14/1026 patients (1,4%) traités par la galantamine et 3/1022 (0,3%) patients traités par le placebo. Les décès ont été dus à des causes diverses. Environ la moitié des décès du groupe galantamine semble résulter de causes cardiovasculaires diverses (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite). La pertinence clinique de ces observations pour le traitement des patients présentant une maladie d'Alzheimer n'est pas connue.

Aucune augmentation de la mortalité n'a été observée dans le groupe de la galantamine lors d'une étude à long terme, randomisée, contrôlée versus placebo menée chez 2 045 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 56/1 021 (5,5%) décès chez les patients sous placebo et 33/1 024 (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 proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

### **Réactions cutanées graves**

Des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été rapportées chez des patients traités par REMINYL (voir rubrique 4.8). Il est recommandé que les patients soient informés des signes cliniques de ces réactions cutanées graves, et que l'utilisation de REMINYL soit arrêtée dès l'apparition des premiers signes de rash cutané.

### **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. Au cours du traitement, le poids du patient doit être surveillé.

### **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 rubrique 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).

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Un suivi clinique des symptômes sera réalisé chez les patients présentant un risque accru de survenue d'ulcère peptique, en cas par exemple d'antécédents de maladie ulcéreuse ou de prédisposition à la survenue de cette maladie, ainsi que ceux traités avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez les patients ayant une obstruction gastro-intestinale ou ayant récemment subi une intervention chirurgicale au niveau gastro-intestinal.

#### Troubles du système nerveux

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

Dans une analyse poolée d'études contrôlées versus placebo chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer traités par galantamine, des événements indésirables cérébrovasculaires ont été peu fréquemment observés (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de galantamine à des patients présentant une pathologie cérébrovasculaire.

#### Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin

Les cholinomimétiques doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme sévère ou de maladie broncho-pulmonaire obstructive ou infections pulmonaires en cours (par exemple, pneumonie).

#### Troubles rénaux et urinaires

L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez les patients présentant une rétention urinaire ou ayant subi récemment une intervention chirurgicale au niveau de la vessie.

#### Intervention chirurgicale et médicale

La galantamine, en tant que cholinomimétique, est susceptible d'exacerber la relaxation musculaire de type succinylcholine au cours de l'anesthésie, en particulier en cas de déficit en pseudo-cholinestérase.

#### **Excipients de REMINYL, solution buvable**

La solution buvable de REMINYL contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement de façon retardée).

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 doit pas être administrée simultanément avec d'autres agents cholinomimétiques (tels que ambénonium, donépézil, néostigmine, pyridostigmine, rivastigmine ou pilocarpine administrée par voie 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 (par exemple, la digoxine, les bêtabloquants, 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.

La galantamine, en tant que cholinomimétique, est susceptible d'exacerber la relaxation musculaire de type 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 avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la galantamine mais ne modifie pas l'importance de son 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 de 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 posologie d'entretien de galantamine peut être envisagée (voir rubrique 4.2).

La mémantine, un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), administrée à la dose de 10 mg une fois par jour pendant 2 jours, puis 10 mg 2 fois par jour pendant 12 jours, n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la galantamine (administrée sous forme de REMINYL L.P., gélule à libération prolongée, 16 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre.

#### Effets de la galantamine sur le métabolisme d'autres médicaments

Aux doses thérapeutiques de 24 mg/jour, la galantamine n'a pas eu d'effet sur la cinétique de la digoxine bien que des interactions pharmacodynamiques puissent survenir (se reporter également aux interactions pharmacodynamiques).

Aux doses thérapeutiques de 24 mg/jour, la galantamine 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

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'exposition à la galantamine pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La prudence s'impose en cas de prescription chez la femme enceinte.

### Allaitement

L'excrétion de la galantamine dans le lait maternel n'est pas documentée, il n'existe pas d'études cliniques chez la femme allaitant. En conséquence, les femmes traitées par la galantamine ne doivent pas allaiter.

### Fertilité

L'effet de la galantamine sur la fertilité humaine 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 ou modérée sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines.

Les symptômes incluent des sensations vertigineuses et une somnolence, en particulier pendant les premières semaines suivant l'instauration du traitement.

## **4.8. Effets indésirables**

Le tableau suivant reflète les données obtenues au cours de huit essais cliniques en double aveugle, contrôlé versus placebo (N=6 502), de cinq essais cliniques en ouverts (N=1 454), et des notifications spontanées. Les effets indésirables les plus fréquents observés ont été les nausées (21%) et les vomissements (11%). Ils sont survenus principalement pendant la période d'adaptation posologique,

ont dans la plupart des cas duré moins d'une semaine et la majorité des patients n'ont présenté qu'un épisode. La prescription d'antiémétiques et un apport liquidien adéquat peuvent être utiles dans ces cas.

Les fréquences sont définies de la façon suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Classes de Systèmes d'Organes	Effets Indésirables			
	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		Hallucinations ; Dépression	Hallucinations visuelles ; Hallucinations auditives	
Affections du système nerveux		Syncope ; Vertiges ; Tremblements ; Céphalées ; Somnolence ; Léthargie	Paresthésies ; Dysgueusie ; Hypersomnie ; Crises convulsives*	
Affections oculaires			Vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes	
Affections cardiaques		Bradycardie	Extrasystoles supraventriculaires ; Bloc auriculo-ventriculaire de 1 <sup>er</sup> degré ; Bradycardie sinusale ; Palpitations	Bloc auriculo-ventriculaire complet
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension ; Bouffée congestive	
Affections gastro-intestinales	Vomissements ; Nausées	Douleurs abdominales ; Epigastralgies ; Diarrhée ; Dyspepsie ; Inconfort abdominal	Régurgitations	
Affections hépatobiliaires				Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhidrose	Syndrome de Stevens Johnson ; pustulose exanthématique aiguë généralisée ; érythème polymorphe
Affections		Spasmes	Faiblesse	

Classes de Systèmes d'Organes	Effets Indésirables			
	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
musculo-squelettiques et systémiques		musculaires	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-démenciels, inhibiteurs d'acétylcholinestérase, incluent les convulsions/crises convulsives (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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

**4.9. Surdosage**

**Symptômes**

Il est prévisible que les signes et symptômes d'un surdosage massif en galantamine soient similaires à ceux observés lors de surdosage avec d'autres cholinomimétiques. Ces effets concernent généralement le système nerveux central, le système nerveux parasymphatique et la jonction 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, perte d'urines, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, collapsus et convulsions. Une faiblesse musculaire croissante avec hypersécrétions trachéales et bronchospasme peut conduire à une atteinte des voies aériennes supérieures pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Après la commercialisation, des cas de torsade de pointes, prolongation du QT, bradycardie, tachycardie ventriculaire et perte brève de connaissance, ont été rapportés après ingestion accidentelle de galantamine. Dans un des cas 8 comprimés de 4 mg (32 mg) ont été ingérés.

Deux autres cas d'ingestion accidentelle de 32 mg (nausées, vomissements et sécheresse buccale ; nausées, vomissements et douleur substernale) et un cas de 40 mg (vomissements) ont entraîné une brève hospitalisation pour observation avec une guérison totale. Une patiente dont la prescription était de 24 mg/jour et ayant des antécédents d'hallucinations au cours des deux dernières années, a reçu par erreur 24 mg deux fois par jour pendant 34 jours et a développé des hallucinations qui ont nécessité une hospitalisation.

Un autre patient, dont la prescription était de 16 mg/jour de solution buvable, a, par erreur ingéré 160 mg (40 ml) et a présenté transpiration, vomissement, bradycardie et lipothymie une heure plus tard, qui a nécessité un traitement hospitalier. Ses symptômes ont disparu en 24 heures.

**Traitement**

Comme pour tout surdosage, des mesures d'ordre général 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 prises 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 Anti-démentiels ; code ATC : N06DA04.**

#### Mécanisme d'action

La galantamine, alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, la galantamine potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur. Par conséquent, une augmentation de l'activité du système cholinergique associée à une amélioration des fonctions cognitives peut être obtenue chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

#### Essais cliniques

Dans les essais cliniques, contrôlés versus 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. Parmi ces doses, les doses de 16 et 24 mg/jour ont été évaluées comme présentant le meilleur rapport bénéfice/risque et sont les posologies d'entretien recommandées.

L'efficacité clinique de la galantamine a été démontrée à l'aide d'outils d'évaluation portant sur les 3 principaux groupes 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 de la vie quotidienne), 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).

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

Traitements	Amélioration par rapport au score initial d'au moins 4 points sur l'ADAS-Cog/11 et Score du CIBIC-plus inchangé + amélioré (1-4)							
	Changement de la DAD ≥ 0 GAL-USA-1 et GAL-INT-1 (à 6 mois)				Changement de ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (à 5 mois)			
	N	n (%) répondeurs	Comparaison avec le placebo		N	n (%) répondeurs	Comparaison avec le placebo	
			Diff (IC 95%)	Valeur de p†			Diff (IC 95%)	Valeur de p†
<b>Analyse en ITT#</b>								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Galantamine 16 mg/jour	-	-	-	-	266	39 (14,7)	8.1 (3-13)	0,003
Galantamine 24 mg/jour	424	60 (14,2)	9,2 (5-13)	<0,001	262	40 (15,3)	8.7 (3-14)	0,002
<b>Analyse LOCF*</b>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Galantamine 16 mg/jour	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7 (2-13)	0,005
Galantamine 24 mg/jour	399	58 (14,5)	8,9 (5-13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4-15)	0,001



# ITT: Intention To Treat (intention de traiter)

† Test Cohen-Manzel-Haenszel (CMH) 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 de 26 semaines en double-aveugle contrôlée versus placebo réalisée chez des patients avec une démence vasculaire et chez des patients avec une maladie d'Alzheimer et des lésions cérébrovasculaires concomitantes (« démence mixte ») indiquent que l'effet symptomatique de la galantamine se maintient chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et d'une pathologie cérébrovasculaire concomitante (voir rubrique 4.4). Une analyse post-hoc de sous-groupe, montre qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans le sous-groupe des patients atteints de démence vasculaire.

Dans une deuxième étude de 26 semaines contrôlée versus placebo chez des patients avec une démence vasculaire probable, aucun bénéfice clinique du traitement par 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 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 impact significatif *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 le  $C_{max}$  d'environ 25% sans affecter l'importance de l'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 la O-desméthylgalantamine et le CYP3A4 dans la formation du 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. Dans le plasma des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides, la galantamine inchangée et son dérivé glycuroné représentent la presque totalité de la radioactivité. 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 à dose unique. 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 sur les principaux sous-types de CYP450 humains 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. Dans la population-cible, l'analyse pharmacocinétique de population fait apparaître une clairance orale 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 sont retrouvés dans l'urine et 2,2–6,3% dans les fèces. Après perfusion intraveineuse ou administration orale, 18–22% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines sur 24 heures, avec une clairance rénale de  $68,4 \pm 22,0$  ml/min, représentant 20–25% de la clairance plasmatique totale.

### **Linéarité/non-linéarité**

Après administrations orales répétées à la dose de 12 et 16 mg 2 fois par jour sous forme de comprimés, les concentrations plasmatiques moyennes à la vallée et au pic fluctuent entre 29–97 ng/ml et 42–137 ng/ml. La pharmacocinétique de la galantamine est linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 4–16 mg 2 fois par jour. Chez les patients traités par 12 ou 16 mg 2 fois par jour, aucune accumulation de galantamine n'a été observée entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> 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 la pharmacocinétique de 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 *per se* de l'âge 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 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**

Chez l'insuffisant rénal, l'élimination de la galantamine diminue avec la diminution de la clairance de la créatinine. Comparées aux patients présentant une maladie d'Alzheimer, les concentrations plasmatiques au pic et à la vallée ne sont pas augmentées pour des clairances de la créatinine  $\geq 9$  ml/min. En conséquence, il n'est pas attendu d'augmentation des événements indésirables et une adaptation posologique n'est pas nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### **Insuffisance hépatique**

Dans l'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh de 5–6), la pharmacocinétique de la galantamine est comparable à celle du sujet sain. L'ASC et la demi-vie de la galantamine sont augmentées d'environ 30% (voir rubrique 4.2) chez le patient présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7–9).

### **Relations pharmacocinétique/Pharmacodynamique**

Aucune corrélation apparente entre les concentrations plasmatiques moyennes et les paramètres d'efficacité (modifications sur l'ADAS-Cog11 et CIBIC-plus au Mois 6) n'a été observée dans les études de Phase III portant sur de larges effectifs à la posologie de 12 à 16 mg 2 fois par jour.

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

Il a été montré que la survenue de nausées était corrélée à des concentrations plasmatiques au pic plus élevées (voir rubrique 4.5).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non-cliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'espèce humaine, selon les études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et de potentiel carcinogène.

Les études de reproduction ont montré un léger retard de développement des rats et des lapins, à des doses inférieures au seuil de toxicité chez les femelles gravides.

## **6. DONNEES 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 première ouverture : A conserver pendant 3 mois maximum.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution buvable est conditionnée en flacon de verre ambré de 100 ml avec un racleur en polyéthylène basse densité, un bouchon sécurité-enfant en polypropylène/polyéthylène basse densité et une seringue pour administration orale de 6 ml en polyéthylène basse densité/polystyrène, graduée en millilitres. La seringue pour administration orale a un volume minimal de 0,5 ml et un volume maximal de 4 ml.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour ouvrir le flacon et utiliser la seringue pour administration orale :

Fig. 1 : Le flacon se présente avec un bouchon sécurité-enfant, et doit être ouvert comme suit :

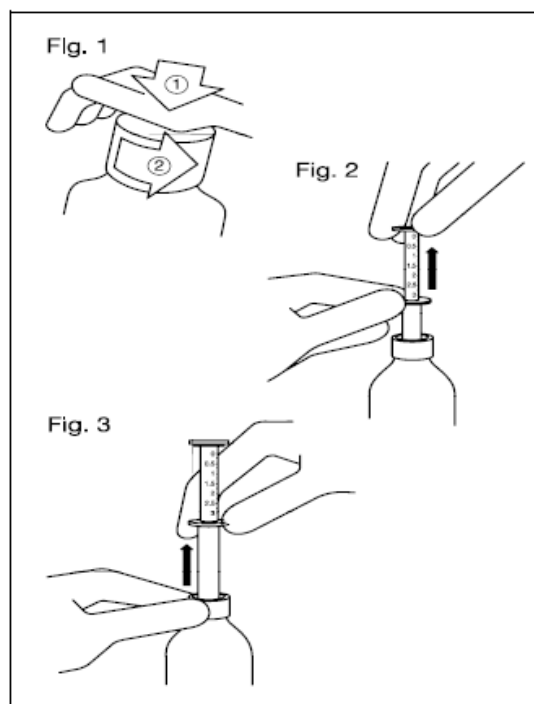
- Appuyer sur le bouchon en plastique, tout en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre,
- Enlever le bouchon.

Fig. 2 : Introduire la seringue dans le flacon.

- En tenant la collerette de la seringue pour administration orale, tirer le piston jusqu'à la graduation correspondant au nombre de millilitres à administrer.

Fig. 3 : Retirer la seringue pour administration orale du flacon en la tenant par la collerette.

- Vider le contenu de la seringue pour administration orale dans une boisson non alcoolisée en abaissant la bague supérieure et boire immédiatement.
- Reboucher le flacon.
- Rincer la seringue pour administration orale avec un peu d'eau.



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

**JANSSEN-CILAG**  
 1, RUE CAMILLE DESMOULINS  
 TSA 91003  
 92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

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

34009 355 372 2 5 : 100 ml en flacon (verre) + seringue pour administration orale (PEBD/Polystyrène).

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

Date de première autorisation : 06 octobre 2000

Date de renouvellement : 01 mars 2010

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24 février 2021

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

### PRIX ET REMBOURSEMENT

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTTC	CTJ (SI APPLICABLE)
34009 355 372 2 5	100 ml en flacon (verre) + seringue pour administration orale (PEBD/Polystyrène).	Non remboursé Séc. Soc. Non agréé coll.	NR			

# Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,  
Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

**0 800 25 50 75** Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03  
Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : [medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)

*Janssen-Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour exercer vos droits, vous pouvez contacter notre service Information et Documentation Médicales par mail à "medisource@its.jnj.com" ou par courrier à l'adresse Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9. Pour plus d'informations sur vos droits, nous vous invitons à consulter notre Politique de Protection de la Vie Privée sur notre site [janssen.com/france](http://janssen.com/france) rubrique « Nous contacter ».*

*JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.*

*JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.*

*Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.*