

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrREMINYL*

comprimés de bromhydrate de galantamine
4 mg, 8 mg et 12 mg de galantamine base

PrREMINYL* ER

bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée
8 mg, 16 mg et 24 mg de galantamine base

Inhibiteur de la cholinestérase

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation
écrite de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto, Ontario
M3C 1L9

www.janssen-ortho.com

Date de préparation :
19 juillet 2001

Date de révision :
24 juillet 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 123240

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2008 JANSSEN-ORTHO Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	21
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	56

PrREMINYL*
comprimés de bromhydrate de galantamine
4 mg, 8 mg et 12 mg de galantamine base

PrREMINYL* ER
bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée
8 mg, 16 mg et 24 mg de galantamine base

Inhibiteur de la cholinestérase

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés 4 mg, 8 mg, 12 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	Capsules à libération prolongée 8 mg, 16 mg, 24 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

REMINYL (bromhydrate de galantamine) et REMINYL ER sont indiqués pour le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer en phase légère à modérée. REMINYL et REMINYL ER n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de six mois.

REMINYL et REMINYL ER ne devraient être prescrits que par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien).

Gériatrie (≥ 85 ans) :

Il existe peu de données concernant l'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER chez ce groupe de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

Aucune donnée n'étant disponible chez les enfants, l'utilisation de REMINYL et de REMINYL ER n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

REMINYL (bromhydrate de galantamine) et REMINYL ER sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue au bromhydrate de galantamine, à d'autres dérivés alcaloïdes tertiaires ou à tout autre composant de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir *Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénicité, Mutagénicité* pour une discussion sur les données issues d'études animales.

Cardiovasculaire

En raison de leur action pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer un effet vagotonique sur les nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et ainsi occasionner une bradycardie et un bloc cardiaque. Le risque d'un tel effet peut être particulièrement important chez les patients atteints de la maladie du sinus ou d'un autre trouble de la conduction supraventriculaire, ou chez ceux qui prennent un médicament concomitant entraînant une baisse significative de leur fréquence cardiaque. Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires graves ont été exclus des essais cliniques. La prudence est conseillée en ce qui concerne le traitement des patients souffrant de coronaropathie évolutive ou d'insuffisance cardiaque congestive. L'administration de REMINYL (bromhydrate de galantamine) et de REMINYL ER n'est pas recommandée chez les patients présentant des anomalies de la conduction cardiaque (à l'exception du bloc de branche droit), y compris ceux qui souffrent de la maladie du sinus et ceux qui présentent des épisodes de syncope dont les causes sont inconnues.

Dans le cadre d'essais randomisés contrôlés, la fréquence de la bradycardie était de 2 à 3 % chez les patients recevant la galantamine à des doses pouvant atteindre 24 mg par jour, comparativement à une fréquence < 1 % chez les patients du groupe placebo. Cette bradycardie a rarement été sévère et a rarement entraîné l'arrêt du traitement. On n'a observé aucune augmentation de l'incidence de bloc cardiaque associée à l'administration de doses recommandées de galantamine. Les patients recevant des doses de galantamine pouvant atteindre 24 mg par jour, selon le schéma posologique recommandé, ont présenté un risque accru de

syncope proportionnel à la dose administrée (placebo : 0,7 % [2/286]; 4 mg b.i.d. : 0,4 % [3/692]; 8 mg b.i.d. : 1,3 % [7/552]; 12 mg b.i.d. : 2,2 % [6/273]).

Un essai clinique de 6 semaines mené sur l'innocuité cardiovasculaire (GAL-USA-16; n = 139) a permis d'étudier l'effet de la galantamine à des doses pouvant atteindre 32 mg par jour. Le schéma posologique était le suivant : 8 mg par jour durant la 1^{ère} semaine, 16 mg par jour durant la 2^e semaine, 24 mg par jour durant les 3^e et 4^e semaines et 32 mg par jour durant les 5^e et 6^e semaines. On a rapporté une fréquence accrue de bloc cardiaque ou de pauses d'une durée supérieure à deux secondes chez les patients traités avec la galantamine, comparativement aux patients du groupe placebo. Il est important de noter qu'on a utilisé dans cette étude un schéma posologique avec augmentation accélérée de la dose dans une limite d'une semaine, ce qui n'est pas recommandé. On ne sait pas si un ajustement plus lent permettrait d'atténuer ces effets cardiaques. Il faut exercer une prudence particulière durant l'ajustement posologique, période où la majorité des pauses ont eu lieu dans l'étude décrite ci-dessus.

Métabolisme

L'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase, tout comme la maladie d'Alzheimer elle-même, peut être associée à une perte de poids importante. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, l'administration de REMINYL était associée à une perte de poids. La diminution du poids, proportionnelle à la dose, a été constatée vers le début du traitement. Les patients traités par REMINYL et les patients de sexe féminin ont présenté une perte de poids $\geq 7\%$ plus fréquemment que les patients du groupe placebo. Le poids corporel doit être surveillé lorsqu'une perte de poids est source d'inquiétude sur le plan clinique.

Gastro-intestinal

D'après leur mode d'action principal, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique par suite d'une augmentation de l'activité cholinergique. Par conséquent, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement gastro-intestinal, qu'il soit occulte ou patent, particulièrement chez ceux qui sont prédisposés aux ulcères, p. ex. les patients présentant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients présentant des ulcères peptiques symptomatiques ont été exclus des études cliniques contrôlées portant sur la galantamine. Les études cliniques sur la galantamine n'ont démontré aucune augmentation, par rapport au placebo, de l'incidence d'ulcères gastriques ou de saignements gastro-intestinaux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En conséquence prévisible de ses propriétés pharmacologiques, il s'est avéré que dans certains cas la galantamine provoquait des nausées, des vomissements et de la diarrhée, ainsi que de l'anorexie et une perte de poids. Ces effets sont survenus plus fréquemment aux doses élevées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), les nausées et vomissements étant plus fréquents chez les femmes et chez les patients ayant un faible poids corporel et par conséquent, des concentrations médicamenteuses proportionnellement plus élevées dans le plasma. Les femmes sont plus sensibles aux réactions cholinergiques indésirables associées à l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase et sont en général plus susceptibles que les hommes de présenter des nausées et des vomissements. Dans la plupart des cas, ces effets, d'intensité légère à modérée, sont transitoires et s'amendent pendant la poursuite du traitement par REMINYL ou après arrêt de

celui-ci.

Génito-urinaire

Bien qu'aucun effet du genre n'ait été observé au cours des essais cliniques menés sur la galantamine, les cholinomimétiques peuvent entraîner une obstruction de l'évacuation vésicale.

Neurologique

Crises convulsives : Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo portant sur la galantamine, on a documenté des cas de crises convulsives; l'incidence des crises dans les groupes recevant de la galantamine n'était pas supérieure à celle des groupes placebo. Bien qu'on pense que les cholinomimétiques seraient associés à un certain risque de crises convulsives, une activité convulsive peut aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Le rapport bénéfice/risque du traitement par REMINYL et REMINYL ER pour les patients ayant des antécédents convulsifs doit donc être évalué avec soin.

REMINYL et REMINYL ER n'ont pas fait l'objet d'études chez des patients présentant la maladie d'Alzheimer à un stade modérément sévère ou sévère, ni chez des patients atteints d'un autre type de démence ou présentant des troubles de type parkinsonien. L'efficacité et l'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER dans le traitement de ces populations sont donc inconnues.

Considérations périopératoires

Anesthésie : À l'instar d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, la galantamine risque d'amplifier la relaxation musculaire associée à des curarisants, tels que la succinylcholine, administrés pendant une anesthésie.

Respiratoire

Comme les autres cholinomimétiques, REMINYL et REMINYL ER devraient être prescrits avec prudence aux patients ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive.

Populations particulières

Insuffisance hépatique :

Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On recommande donc de faire preuve de prudence et de surveiller étroitement la possibilité d'effets indésirables en cas d'augmentation de la dose de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant d'insuffisance hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de 10 à 15) n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ce groupe de patients.

Insuffisance rénale :

Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On recommande donc de faire preuve de prudence et de surveiller étroitement la possibilité d'effets indésirables en cas d'augmentation de la dose de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 9 et 60 ml/min) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ce groupe de patients.

Gériatrie (≥ 85 ans) :

Au cours des études cliniques contrôlées, 123 patients âgés de 85 ans ou plus ont reçu REMINYL à des doses thérapeutiques de 16 ou 24 mg par jour. Parmi ceux-ci, 70 patients ont reçu la dose maximale recommandée de 24 mg par jour. Il existe peu de données concernant l'innocuité de REMINYL chez ce groupe de patients.

Puisque les cholinomimétiques, tout comme la maladie d'Alzheimer elle-même, peuvent être associés à une perte de poids importante, la prudence est conseillée lors de l'administration de REMINYL et de REMINYL ER à des patients âgés ayant un faible poids corporel, et surtout à ceux âgés de 85 ans ou plus.

Utilisation chez les patients âgés atteints de maladies comorbides graves

Il n'existe que peu de données concernant l'innocuité du traitement par la galantamine chez les patients atteints à la fois de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée et d'une comorbidité grave ou importante. L'administration de REMINYL ou de REMINYL ER à des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer qui présentent aussi d'autres maladies chroniques fréquentes chez les personnes âgées ne devrait être envisagée qu'après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages possibles du traitement, et devrait être associée à une surveillance étroite des événements indésirables possibles. On devrait faire preuve de prudence en augmentant la posologie du médicament chez ce groupe de patients.

Patients atteints d'un déficit cognitif léger :

Mortalité dans des études expérimentales sur le déficit cognitif léger

Deux essais d'une durée de deux ans, randomisés, contrôlés par placebo à double insu et portant sur l'efficacité et l'innocuité, ont été menés chez des sujets présentant un déficit cognitif léger (DCL) mais non atteints de démence. Les individus ayant un DCL présentent des troubles isolés de la mémoire plus importants que ceux que l'on pourrait prévoir chez des personnes de même âge et de même niveau d'instruction, mais ils ne satisfont pas aux critères actuels de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Dans le cadre de ces deux essais, REMINYL ne s'est pas avéré efficace chez les patients atteints de DCL. Lors de la phase à double insu, on a signalé 13 décès dans le groupe recevant REMINYL (n = 1 026) et un décès dans le groupe sous placebo (n = 1 022); on ne connaît pas actuellement la raison de cette différence. On n'a pas observé cette différence de mortalité lors des essais de REMINYL portant sur la maladie d'Alzheimer. Environ la moitié des décès dans le groupe ayant reçu REMINYL semblaient être dus à des causes diverses d'origine

vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite); d'autres décès semblaient être dus à une infection, un suicide ou un cancer. Rien n'indique l'existence d'un risque accru de mortalité lorsque REMINYL est pris par des patients atteints de maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée.

Femmes enceintes :

Au cours d'une étude portant sur la tératologie, on a observé une légère augmentation de la fréquence d'anomalies mineures du squelette chez des rats auxquels on avait administré des doses de 8 mg/kg/jour (soit trois fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) et de 16 mg/kg/jour de galantamine à partir de 14 jours (femelles) et de 60 jours (mâles) avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'organogenèse. Dans une étude au cours de laquelle on avait administré de la galantamine dès le début de l'organogenèse et jusqu'au 21^e jour du post-partum, on a observé aux doses de 8 et 16 mg/kg/jour une diminution du poids des rats sans aucun autre effet défavorable sur les paramètres de la croissance postnatale. Les doses qui ont provoqué ces effets chez les rats ont également occasionné une légère toxicité maternelle. On n'a documenté aucune malformation majeure chez les rats recevant jusqu'à 16 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au médicament chez des lapins auxquels on avait administré des doses pouvant atteindre 40 mg/kg/jour (32 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) durant la période d'organogenèse.

L'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER chez la femme enceinte n'a pas été établie. REMINYL et REMINYL ER ne devraient pas être utilisés chez des femmes en mesure de procréer, à moins que le médecin considère que les bienfaits escomptés justifient les dangers potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ignore si la galantamine passe dans le lait maternel. Par conséquent, REMINYL et REMINYL ER ne devraient pas être utilisés par des femmes qui allaitent.

Pédiatrie :

L'efficacité et l'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER dans le cas de toute maladie chez l'enfant n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

En tout, 2 287 patients atteints de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée ont été

traités avec REMINYL (bromhydrate de galantamine) au cours d'essais cliniques contrôlés de phase III, avec augmentation de la posologie soit chaque semaine, soit toutes les quatre semaines; parmi eux, 761 patients ont reçu REMINYL à raison de 24 mg par jour, soit la dose d'entretien maximale recommandée. Un total de 1 686 patients (72 %) ont terminé l'étude. La durée moyenne du traitement dans tous les groupes recevant REMINYL était de 130 jours (fourchette : 1 à 214 jours).

Événements indésirables ayant mené à l'abandon du traitement

Globalement, 19 % (441/2 287) des patients traités avec REMINYL ont abandonné les essais cliniques contrôlés de phase III en raison d'événements indésirables, comparativement à 8 % (98/1 159) des patients du groupe placebo. Parmi les patients traités avec REMINYL, le taux d'abandon lié aux événements indésirables était de 14 % chez les hommes et de 22 % chez les femmes.

Dans le cadre de l'étude à doses fixes avec augmentation des doses à intervalles de quatre semaines (GAL-USA-10), 8 % (55/692) des patients traités avec REMINYL ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables, comparativement à 7 % (20/286) des patients du groupe placebo. Au cours de la phase à doses croissantes, la fréquence des abandons attribuables à des événements indésirables était de 4 % pour le groupe placebo, de 5 % pour REMINYL à 16 mg par jour et de 6 % pour REMINYL à 24 mg par jour. Durant la phase d'entretien, 4 % des patients sous placebo, 3 % des patients sous REMINYL à raison de 16 mg par jour et 4 % des patients sous REMINYL à raison de 24 mg par jour ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables.

Le tableau 1.1 dresse la liste des événements indésirables ayant entraîné le plus souvent l'abandon de l'étude GAL-USA-10, où l'on utilisait le schéma recommandé d'augmentation des doses à intervalles de quatre semaines.

Tableau 1.1 : Événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement lors d'un essai à double insu, contrôlé par placebo, avec augmentation de la posologie toutes les quatre semaines (GAL-USA-10)

Événements indésirables	Augmentation de la posologie toutes les quatre semaines tel que recommandé		
	Placebo n = 286 %	16 mg/jour n = 279 %	24 mg/jour n = 273 %
Nausées	< 1	2	4
Vomissements	0	1	3
Anorexie	< 1	1	< 1
Étourdissements	< 1	2	1
Syncope	0	0	1

Événements indésirables cliniques les plus fréquents associés à l'administration de REMINYL

Le tableau 1.2 présente les événements indésirables les plus fréquents chez les patients de l'étude

GAL-USA-10, dans laquelle on augmentait la posologie toutes les quatre semaines tel que recommandé. Dans cette étude, les événements indésirables les plus fréquents sont définis comme ceux qui se sont manifestés chez au moins 5 % des sujets et au moins deux fois plus souvent que ceux observés avec le placebo.

Ces événements étaient principalement d'ordre gastro-intestinal et tendaient à survenir moins fréquemment avec la dose de 16 mg par jour, soit la dose d'entretien initialement recommandée. L'administration de REMINYL avec de la nourriture, l'emploi d'agents antiémétiques et une consommation adéquate de liquides pourraient contribuer à réduire l'intensité de ces événements.

Tableau 1.2 : Événements indésirables les plus fréquents observés au cours d'un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo avec phase à doses croissantes à intervalles de quatre semaines suivie d'une phase d'entretien (GAL-USA-10)

Événements indésirables	Semaines 1 à 12 [†]			Semaines 13 à 21		
	Placebo n = 286 %	16 mg/jour n = 279 %	24 mg/jour n = 273 %	Placebo n = 259 %	16 mg/jour n = 243 %	24 mg/jour n = 241 %
Nausées	5	11	13	< 1	4	6
Vomissements	< 1	5	6	< 1	2	6
Diarrhée	5	9	4	2	5	2
Anorexie	2	5	5	1	2	5

[†] La dose a été augmentée après quatre semaines pour chaque palier.

La majorité de ces événements indésirables sont survenus durant la phase à doses croissantes. Les nausées et vomissements, qui étaient les événements indésirables les plus fréquents, sont survenus plus fréquemment à des doses plus élevées; ils ont persisté pendant cinq à sept jours dans la plupart des cas et la majorité des patients ont présenté un seul épisode de ce genre. Dans cette étude, la fréquence de la perte de poids était la suivante durant la phase à doses croissantes (semaines 1 à 12) : placebo : 1 %; 16 mg par jour : 3 %; 24 mg par jour : 2 %; et durant la phase d'entretien (semaines 13 à 21) : placebo : < 1 %; 16 mg par jour : 3 %; 24 mg par jour : 3 %.

La prudence est nécessaire durant l'augmentation des doses, et la posologie d'entretien doit demeurer flexible et adaptable aux besoins individuels des patients.

Événements indésirables signalés au cours des essais contrôlés

Les événements indésirables signalés au cours des essais menés sur REMINYL reflètent une expérience acquise dans des conditions d'étroite surveillance chez un ensemble de patients soigneusement sélectionnés. Ces estimations de fréquence ne peuvent cependant pas être extrapolées à la pratique clinique, ni à d'autres essais cliniques, étant donné que les conditions d'emploi, la manière de signaler les faits et le profil des patients peuvent varier.

Le tableau 1.3 dresse la liste des événements indésirables les plus fréquents (se produisant à une

incidence de 2 % sous REMINYL et ayant une incidence plus forte que sous placebo) au cours de quatre essais contrôlés par placebo chez des patients traités avec REMINYL à raison de 16 ou de 24 mg par jour. Le tableau 1.3 regroupe les données d'essais ayant utilisé une augmentation posologique chaque semaine ou, tel que recommandé, toutes les quatre semaines.

Tableau 1.3 : Événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant REMINYL pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et survenus à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo (données réunies d'essais avec augmentation des doses à intervalles d'une semaine et de quatre semaines)

Système organique/Événements indésirables	Placebo (n = 801) %	REMINYL [†] (n = 1 040) %
Organisme entier		
Fatigue	3	5
Syncope	1	2
Système nerveux central et périphérique		
Étourdissements	6	9
Céphalées	5	8
Tremblements	2	3
Système gastro-intestinal		
Nausées	9	24
Vomissements	4	13
Diarrhée	7	9
Douleur abdominale	4	5
Dyspepsie	2	5
Fréquence et rythme cardiaques		
Bradycardie	1	2
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	2	7
Psychiatrie		
Anorexie	3	9
Dépression	5	7
Insomnie	4	5
Somnolence	3	4
Globules rouges		
Anémie	2	3
Voies respiratoires		
Rhinite	3	4
Voies urinaires		
Infection des voies urinaires	7	8
Hématurie	2	3

[†] Événements indésirables signalés chez des patients traités par REMINYL à raison de 16 ou 24 mg/jour dans le cadre de trois essais contrôlés par placebo avec une période d'augmentation des doses à intervalles d'une semaine, suivie d'une période à dose fixe de 26 semaines, et d'un essai contrôlé par placebo avec une période d'augmentation des doses à intervalles de quatre semaines tel que recommandé, suivie d'une période à dose fixe de 21 semaines.

Aucune anomalie ayant une portée clinique n'a été observée au niveau des valeurs de laboratoire. Durant la phase à doses croissantes d'un essai clinique portant sur l'innocuité cardiovasculaire (GAL-USA-16), les pauses de plus de deux secondes étaient plus fréquentes chez les patients traités avec la galantamine que chez les patients du groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Événements cliniques indésirables observés le plus fréquemment en association avec l'emploi de REMINYL ER

Dans les essais cliniques sur le traitement par capsules à libération prolongée REMINYL ER (bromhydrate de galantamine) à posologie unique quotidienne, les événements indésirables étaient semblables à ceux observés avec les comprimés REMINYL à libération immédiate (tableau 1.4).

Tableau 1.4 : Événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant REMINYL ou REMINYL ER pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et survenus à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo

Classe de systèmes - organes Terme préconisé	Placebo (n = 320) %	REMINYL (n = 326) %	REMINYL ER (n = 319) %
Organisme entier			
Blessure	6	4	8
Œdème périphérique	3	2	4
Fatigue	1	4	4
Syncope	1	1	2
Fièvre	1	2	1
Douleur aux jambes	1	2	< 1
Système nerveux central et périphérique			
Étourdissements	4	7	10
Céphalées	6	6	8
Tremblements	0	1	2
Système gastro-intestinal			
Nausées	5	14	17
Vomissements	2	9	7
Douleur abdominale	2	3	2
Dyspepsie	2	3	2
Fréquence et rythme cardiaques			
Bradycardie	2	2	3
Métabolisme et nutrition			
Perte de poids	1	5	4
Hyperglycémie	1	2	2
Appareil musculosquelettique			
Arthralgie	2	2	3
Douleur osseuse	1	3	2
Arthrite	1	1	2
Myalgie	1	1	2
Psychiatrie			
Anorexie	3	7	6
Dépression	3	5	6
Anxiété	3	1	4
Somnolence	2	2	3
Aggravation de dépression	1	2	2
Réaction agressive	1	2	2
Nervosité	1	2	1
Voies respiratoires			
Rhinite	3	4	4
Pneumonie	1	2	2
Termes secondaires			
Excoriation n.s.a. ^a	1	1	2
Peau et annexes			
Éruption cutanée	1	< 1	3
Voies urinaires			
Hématurie	1	1	2
Mictions fréquentes	1	2	1
Système visuel			
Cataracte	1	1	2

^a non spécifié autrement

Événements indésirables observés lors de l'étude GAL-INT-6

Certains événements indésirables de nature cardiovasculaire, tels que syncopes, hypertension, arythmies et blocs de branche, se sont produits plus fréquemment chez des patients ayant reçu de la galantamine que chez ceux ayant reçu un placebo. Cette fréquence accrue a été due principalement aux événements qui sont survenus dans le sous-groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une maladie cérébrovasculaire concomitante. Des cas de syncope (3 %), d'hypertension (4 %), d'arythmies (3 %) et de bloc de branche (2 %) sont survenus chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui avaient une affection cérébrovasculaire concomitante et qui avaient été traités par la galantamine, alors que ces événements n'ont pas été signalés chez les patients ayant reçu un placebo.

Dans le sous-groupe de patients atteints de démence vasculaire, 2 % des patients ayant été traités par la galantamine ont signalé une syncope de même que 2 % des patients ayant reçu un placebo. De l'hypertension a été signalée par 5 % des patients ayant reçu de la galantamine par rapport à 2 % des patients ayant reçu un placebo. Des arythmies et des blocs de branche n'ont pas été signalés dans le groupe des patients atteints de démence vasculaire.

Dans l'ensemble de la population à l'étude, les événements indésirables survenus le plus fréquemment en cours de traitement (nausées, étourdissements, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, fatigue et infections des voies respiratoires supérieures) ont été comparables aux événements observés lors des études précédentes sur REMINYL réalisées auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**).

Autres événements indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques

Dans le cadre d'essais cliniques à l'échelle mondiale, REMINYL a été administré à 3 055 patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Au total, 2 357 patients ont reçu de la galantamine dans le cadre d'essais contrôlés par placebo; parmi eux, 761 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ont reçu de la galantamine à raison de 24 mg par jour, soit la dose d'entretien maximale recommandée. Un millier de patients environ ont reçu de la galantamine pendant au moins un an et environ 200 patients ont poursuivi le traitement pendant deux ans. Pour déterminer le taux d'événements indésirables, on a regroupé les données relatives à tous les patients traités par REMINYL dans le cadre de huit essais contrôlés par placebo et de six prolongements ouverts, quelle que soit la dose reçue. La méthodologie utilisée pour recueillir et codifier les données sur ces événements indésirables a été uniformisée sur l'ensemble des essais en utilisant la terminologie de l'OMS. Tous les événements survenus chez environ 0,1 % des patients ont été pris en compte, à l'exception de ceux figurant déjà ailleurs dans les renseignements thérapeutiques sur le produit, de ceux désignés par des termes de l'OMS trop imprécis pour fournir des informations utiles, et des événements relativement mineurs. Les événements ont été répartis en diverses catégories selon le système organique et énumérés selon leur fréquence : événements indésirables fréquents - survenus chez au moins 1/100 des patients; événements indésirables peu fréquents - survenus chez 1/100 à 1/1 000 des patients; rares - survenus chez 1/1 000 à 1/10 000 patients; très rares - survenus chez moins de 1/10 000 patients. Ces événements indésirables ne sont pas nécessairement attribuables au traitement par REMINYL et, dans la plupart des cas, ont été

observés à une fréquence similaire chez les patients sous placebo dans le cadre des études contrôlées.

Organisme entier : fréquents : douleur thoracique, asthénie, fièvre, malaise.

Système cardiovasculaire : fréquents : hypertension; peu fréquents : hypotension orthostatique, hypotension, œdème déclive, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique ou infarctus myocardique.

Système nerveux central et périphérique : peu fréquents : vertige, hypertonie, convulsions, contractions musculaires involontaires, paresthésie, ataxie, hypokinésie, hyperkinésie, apraxie, aphasie, crampes dans les jambes, acouphènes, accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral.

Système gastro-intestinal : fréquents : flatulence; peu fréquents : gastrite, méléna, dysphagie, hémorragie rectale, sécheresse de la bouche, salivation accrue, diverticulite, gastro-entérite, hoquet; rares : perforation œsophagienne.

Fréquence et rythme cardiaques : peu fréquents : bloc auriculo-ventriculaire, palpitations, arythmies auriculaires, y compris fibrillation auriculaire et tachycardie supraventriculaire, allongement de l'intervalle QTc, bloc de branche, inversion de l'onde T, tachycardie ventriculaire; rares : bradycardie grave.

Métabolisme et nutrition : peu fréquents : hyperglycémie, augmentation du taux de phosphatase alcaline, augmentation du taux d'azote non protéique.

Plaquettes, saignement et coagulation : peu fréquents : purpura, épistaxis, thrombocytopénie.

Psychiatrie : peu fréquents : apathie, rêves morbides, réaction paranoïde, augmentation de la libido, délire; rares : idées suicidaires, tentatives de suicide.

Voies urinaires : fréquents : incontinence; peu fréquents : hématurie, mictions fréquentes, cystite, rétention urinaire, nycturie, calculs rénaux.

Système hépatobiliaire : lors d'études ouvertes sur la galantamine (durant jusqu'à 4 ans) et dans le cadre de la surveillance après commercialisation, on a signalé des événements indésirables de nature hépatique, y compris des cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'hépatite (voir **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Parmi d'autres événements indésirables observés chez des patients recevant un traitement par REMINYL et qui ont été signalés lors d'essais contrôlés et non contrôlés après l'homologation ou après la commercialisation, on compte :

Organisme entier : déshydratation (y compris de rares cas graves aboutissant à l'insuffisance rénale).

Système nerveux central et périphérique : troubles du comportement, dont l'agitation, l'agressivité et des hallucinations.

Système gastro-intestinal : saignements des voies digestives supérieures et inférieures.

Système hépatobiliaire : élévation des enzymes hépatiques; hépatite.

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie.

Parmi ces événements indésirables, certains peuvent être attribués aux propriétés cholinomimétiques de REMINYL ou ils peuvent parfois représenter des signes ou exacerbations

de processus morbides sous-jacents souvent présents chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'élimination de la galantamine fait intervenir plusieurs mécanismes métaboliques et l'excrétion rénale, de sorte qu'aucun d'entre eux ne semble prédominer. Selon des études *in vitro*, le CYP2D6 et le CYP3A4 sont les principales enzymes impliquées dans le métabolisme de la galantamine. Le CYP2D6 est impliqué dans la formation de la O-desméthylgalantamine, alors que le CYP3A4 sert de médiateur dans la formation de la galantamine-N-oxyde.

Utilisation avec des anticholinergiques

Compte tenu de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'interférer avec l'action des anticholinergiques.

Utilisation avec des cholinomimétiques et d'autres inhibiteurs de la cholinestérase

Un effet synergique peut se produire lorsqu'on administre des inhibiteurs de la cholinestérase en concomitance avec la succinylcholine, avec d'autres agents entraînant un blocage neuromusculaire similaire ou avec des agonistes cholinergiques comme le bétanéchol.

Utilisation avec d'autres médicaments psychotropes

Comme peu de patients ont reçu des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants au cours des essais cliniques, on ne possède que peu de renseignements concernant l'interaction de REMINYL (bromhydrate de galantamine) et de REMINYL ER avec ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de la galantamine

Les études pharmacocinétiques visant à évaluer le risque d'interaction médicamenteuse entre la galantamine et la cimétidine, la ranitidine, le kétoconazole, l'érythromycine, la paroxétine, la warfarine et la digoxine se limitent à des études à court terme, principalement à dose unique, chez de jeunes volontaires en bonne santé. Il n'existe pas d'études comparables chez des patients âgés.

In vitro

Les principales enzymes responsables du métabolisme de la galantamine sont le CYP3A4 et le CYP2D6. Le produit du métabolisme par le CYP3A4 est la galantamine-N-oxyde, tandis que le produit de l'action du CYP2D6 est la O-desméthylgalantamine. Comme la galantamine fait également l'objet d'une glycuconjugaison et d'une excrétion sous forme inchangée dans les urines, aucune de ces voies ne semble être prédominante.

In vivo

Cimétidine et ranitidine : La galantamine a été administrée à raison d'une seule dose de 4 mg le deuxième jour d'un traitement de trois jours avec soit de la cimétidine (800 mg/jour; n = 6 hommes et 6 femmes), soit de la ranitidine (300 mg/jour; n = 6 hommes et 6 femmes). La cimétidine a augmenté d'environ 16 % la biodisponibilité de la galantamine. La ranitidine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la galantamine.

Kétoconazole : L'administration de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2D6, à raison de 200 mg deux fois par jour pendant quatre jours, s'est soldée par une augmentation de 30 % de l'aire sous la courbe de la galantamine, chez des sujets traités avec la galantamine à raison de 4 mg deux fois par jour pendant 8 jours (n = 8 hommes et 8 femmes).

Érythromycine : L'administration d'érythromycine, inhibiteur modéré du CYP3A4, à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant quatre jours, a entraîné une augmentation de 10 % de l'aire sous la courbe de la galantamine chez les sujets traités avec la galantamine à raison de 4 mg deux fois par jour pendant 6 jours (n = 8 hommes et 8 femmes).

Paroxétine : L'administration de paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, a entraîné une augmentation respective de 40 %, 45 % et 48 % de l'aire sous la courbe de la galantamine administrée à raison de 4 mg deux fois par jour, 8 mg deux fois par jour et 12 mg deux fois par jour chez 16 volontaires en bonne santé (n = 8 hommes et 8 femmes) qui ont reçu la galantamine en même temps que 20 mg par jour de paroxétine.

Mémantine : Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique à doses multiples menée chez des volontaires sains (n = 15, âgés de 21 à 55 ans), l'administration concomitante de la mémantine à 10 mg b.i.d. n'a pas eu d'effet sur le profil pharmacocinétique de la galantamine (16 mg/jour) à l'état d'équilibre.

L'innocuité de la co-administration de mémantine et de galantamine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'a pas fait l'objet d'essais cliniques.

Effets de la galantamine sur le métabolisme d'autres médicaments

In vitro

La galantamine n'a pas inhibé les voies métaboliques catalysées par les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP4A, CYP2C, CYP2D6 ou CYP2E1. Cela signifie que la capacité inhibitrice de la galantamine sur les variantes majeures du cytochrome P450 est très faible.

In vivo

Warfarine : L'administration de galantamine à raison de 12 mg deux fois par jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la R-warfarine et de la S-warfarine (25 mg en dose unique), ni sur le temps de Quick (n = 16 hommes). La liaison de la warfarine aux protéines n'a pas été modifiée par la galantamine.

Digoxine : La galantamine administrée à raison de 12 mg deux fois par jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre (0,375 mg une fois par jour) lorsque les deux agents ont été administrés en concomitance. Toutefois, au cours de cette étude, un sujet

en bonne santé a été hospitalisé en raison d'un bloc cardiaque du 2^e et du 3^e degré et de bradycardie (n = 8 hommes et 8 femmes).

Modulation des récepteurs nicotiniques : L'effet modulateur exercé par des applications uniques de galantamine sur les récepteurs nicotiniques *in vitro* est lié à la dose; la galantamine exerce un effet allostérique positif (sensibilisation) à des concentrations inférieures à 0,28 µg/ml (1 µM) et un effet inhibiteur à des concentrations plus élevées. Il n'existe aucune étude *in vitro* ou *in vivo* sur les effets à long terme de la galantamine au niveau de la modulation des récepteurs nicotiniques.

On ignore si la galantamine exerce un effet sur l'activité pharmacodynamique d'autres médicaments agissant sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

REMINYL (bromhydrate de galantamine) et REMINYL ER ne sont pas indiqués chez les patients atteints de déficit cognitif léger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints d'un déficit cognitif léger, Mortalité dans des études expérimentales sur le déficit cognitif léger).

REMINYL et REMINYL ER devraient être prescrits uniquement par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien).

Les comprimés REMINYL devraient être administrés deux fois par jour, de préférence avec les repas du matin et du soir.

Les capsules à libération prolongée REMINYL ER devraient être administrées une fois par jour, le matin, préférablement avec des aliments. On devrait informer les patients et les aidants qu'il est nécessaire de consommer une quantité suffisante de liquides au cours du traitement.

Considérations posologiques

- **Traitement concomitant** : On peut envisager une diminution des doses chez les patients qui reçoivent de puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4.
- **Populations particulières** : Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés (> 85 ans) ayant un faible poids corporel (surtout les femmes) et chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.
- **Dose oubliée** : Lorsqu'une dose a été oubliée, elle doit être prise à l'heure prévue pour la prochaine dose. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours ou davantage, on doit réinstaurer le traitement à la plus faible dose et augmenter la dose progressivement jusqu'au niveau précédent.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de REMINYL dont on a démontré l'efficacité au cours d'essais cliniques contrôlés est de 16 à 32 mg par jour fractionnés en deux prises quotidiennes. Étant donné que la dose de 32 mg par jour est moins bien tolérée que les doses plus faibles et qu'elle n'est pas associée à une efficacité accrue, la fourchette posologique recommandée est de 16 à 24 mg par jour. L'administration d'une dose de 24 mg par jour, comparativement à une dose de 16 mg par jour, n'est pas associée à une augmentation significative du bénéfice clinique. Toutefois, il est possible que certains patients tirent un bénéfice supplémentaire d'une dose de REMINYL de 24 mg par jour.

La dose initiale recommandée est de 8 mg par jour. Après quatre semaines de traitement, la posologie devrait être augmentée à la dose d'entretien initiale de 16 mg par jour. Si cette dose d'entretien initiale est bien tolérée, il est possible d'envisager une augmentation supplémentaire de la posologie jusqu'à 24 mg par jour, mais seulement après avoir administré 16 mg par jour pendant un minimum de quatre semaines.

Chez les patients recevant le médicament à des doses comprises dans la fourchette thérapeutique, l'arrêt brusque de REMINYL ou de REMINYL ER n'est pas associé à une fréquence accrue d'événements indésirables par rapport aux patients qui continuent à recevoir les mêmes doses du médicament. Toutefois, les effets bénéfiques de REMINYL et de REMINYL ER disparaissent avec l'arrêt du traitement.

Populations particulières

Une prudence toute particulière s'impose lorsqu'on procède à l'augmentation des doses chez les patients âgés (> 85 ans) ayant un faible poids corporel (surtout les femmes) ou atteints de comorbidités graves.

Insuffisance hépatique

On peut observer une augmentation des taux plasmatiques de galantamine chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique d'intensité modérée à sévère. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9), la modélisation pharmacocinétique indique que l'on devrait amorcer le traitement par les comprimés REMINYL à raison de 4 mg une fois par jour, le matin, de préférence avec un repas, pendant au moins une semaine. Ensuite, on devrait augmenter la posologie à 4 mg deux fois par jour pendant au moins quatre semaines. Dans le cas des capsules à libération prolongée REMINYL ER, d'après la

modélisation pharmacocinétique, il faudrait instaurer le traitement à raison de 8 mg tous les deux jours, le matin, de préférence avec un repas, pendant au moins une semaine. Ensuite, on devrait augmenter la posologie à 8 mg une fois par jour pendant au moins quatre semaines. Chez ces patients, la dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser 16 mg. Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh de 10 à 15) n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale

La prudence est nécessaire lors de l'augmentation de la posologie chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 9 à 60 ml/min); de plus la dose d'entretien ne devrait généralement pas dépasser 16 mg par jour. Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration sécuritaire de ce médicament ou de tout autre médicament chez des patients souffrant d'une atteinte cognitive peut nécessiter une supervision.

SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage d'inhibiteurs de la cholinestérase peut entraîner une crise cholinergique caractérisée par les symptômes suivants : nausées intenses, vomissements, salivation, sudation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. Un affaiblissement musculaire progressif peut survenir et entraîner le décès du patient si les muscles respiratoires sont affectés.

Des rapports issus de la surveillance postcommercialisation ont fait état de cas de torsades de pointes, d'allongement de l'intervalle QT, de bradycardie, de tachycardie ventriculaire et de perte de connaissance de courte durée associés à des surdosages accidentels de galantamine. Dans un cas pour lequel la dose ingérée était connue, huit comprimés à 4 mg (32 mg au total) ont été ingérés en l'espace d'un seul jour. Deux cas additionnels d'ingestion accidentelle de 32 mg (nausées, vomissements et sécheresse de la bouche; nausées, vomissements et douleur thoracique sous-sternale) et un autre où l'ingestion a été de 40 mg (vomissements), ont entraîné une hospitalisation de courte durée aux fins d'observation suivie d'un rétablissement complet. Un patient, à qui on avait prescrit une dose de 24 mg par jour et qui avait des antécédents d'hallucinations depuis deux ans, avait reçu par erreur une dose de 24 mg deux fois par jour pendant 34 jours. Il a présenté des hallucinations pour lesquelles il a dû être admis à l'hôpital. Un autre patient à qui on avait prescrit une dose de 16 mg par jour a pris par mégarde 160 mg et a éprouvé des sueurs, des vomissements, de la bradycardie et une quasi-syncope une heure plus tard, qui ont entraîné son admission à l'hôpital. Ces symptômes se sont résolus dans les 24 heures suivantes.

Traitement

La galantamine possède une demi-vie plasmatique d'environ sept à huit heures. En cas de

surdosage asymptomatique, il est recommandé d'interrompre l'administration de REMINYL (bromhydrate de galantamine) et de REMINYL ER et de surveiller le patient de près.

Comme dans tous les cas de surdosage, des mesures générales de soutien doivent être mises en place. Les signes et symptômes à prévoir en cas de surdosage important de galantamine sont sans doute similaires à ceux observés en cas de surdosage d'autres agents cholinomimétiques. Ces effets se manifestent généralement au niveau du système nerveux central, du système nerveux parasympathique et de la jonction neuromusculaire. Outre un affaiblissement musculaire ou des fasciculations, certains ou la totalité des signes suivants, caractéristiques d'une crise cholinergique, peuvent se manifester : nausées intenses, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmoiement, miction, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. Un affaiblissement musculaire progressif peut survenir et entraîner le décès du patient si les muscles respiratoires sont affectés.

Un anticholinergique tertiaire tel que l'atropine peut être utilisé en tant qu'antidote en cas de surdosage de galantamine. On recommande d'administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison d'une dose initiale de 0,5 à 1 mg, les doses suivantes étant ajustées en fonction de la réponse clinique de manière à aboutir à la dose minimale produisant l'effet désiré. Des réponses atypiques ont été signalées au niveau de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque dans le cadre de traitements par d'autres agents cholinomimétiques administrés en même temps que des anticholinergiques quaternaires. On ignore si la galantamine et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration). Parmi les signes de toxicité liés à la dose observés chez l'animal, on peut citer les suivants : hypoactivité, tremblements, convulsions cloniques, salivation, larmoiement, chromodacryorrhée, selles glaireuses et dyspnée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que l'étiologie de la détérioration cognitive associée à la maladie d'Alzheimer (MA) n'ait pas été totalement élucidée, on a constaté une dégénérescence des neurones produisant l'acétylcholine dans le cerveau des patients atteints de la MA. On a établi une corrélation entre, d'une part, l'importance de ce déficit cholinergique et, d'autre part, la gravité de la détérioration cognitive et la densité des plaques amyloïdes (un marqueur neuropathologique de la maladie d'Alzheimer).

La galantamine, un alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur compétitif et réversible de la cholinestérase. Bien que l'on ne connaisse pas le mécanisme d'action précis de la galantamine, on pense que ce médicament exerce son effet thérapeutique en améliorant la fonction cholinergique. Il entraîne une augmentation de la concentration de l'acétylcholine par une inhibition réversible de la cholinestérase. Des données *in vitro* suggèrent également que la galantamine augmente l'activité de l'acétylcholine en se liant à un site allostérique des récepteurs nicotiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On ne connaît pas la pertinence clinique de ces observations *in vitro* en ce qui concerne les êtres humains.

Dans la mesure où ces mécanismes d'action s'avèrent exacts, on peut s'attendre à ce que l'effet de la galantamine s'amointrisse au fur et à mesure de la progression de la maladie et de la diminution du nombre de neurones cholinergiques dont la fonction demeure intacte. Rien ne permet de supposer que la galantamine modifie l'évolution du processus démentiel sous-jacent.

Pharmacocinétique

Le tableau 1.5 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques pertinents chez des sujets sains.

Tableau 1.5 : Paramètres pharmacocinétiques de la galantamine après administration de doses uniques ou multiples

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	C_{ss,av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	ASC[†] (ng.h/ml)	T_{1/2} (h)
Dose unique, 12 hommes en bonne santé						
Solution buvable, 8 mg	42,6 ± 13,1	1,2 ± 0,6	-	-	427 ± 102	7,3 ± 1,7
Perfusion i.v. de 1 h, 8 mg	-	-	-	-	482 ± 112	7,4 ± 1,7
Effet des aliments, dose unique, 24 personnes âgées en bonne santé						
À jeun, 8 mg p.o.	57,5 ± 15,8	1,1 ± 0,5	-	-	562 ± 180	9,7 ± 3,1
Non à jeun, 8 mg p.o.	42,5 ± 7,5	2,6 ± 1,4	-	-	543 ± 176	9,7 ± 3,3
Doses multiples administrées par voie orale, 27 hommes en bonne santé						
Comprimé, 12 mg b.i.d.	89,4 ± 18,3	1,0 ± 0,6	51,9 ± 12,2	30,7 ± 10,3	623 ± 147	-
Solution buv., 12 mg b.i.d.	87,6 ± 20,5	1,1 ± 0,5	50,5 ± 13,0	29,8 ± 10,2	606 ± 156	-
Effet lié à la dose, doses multiples administrées par voie orale, 18 sujets en bonne santé						
Comprimé, 4 mg b.i.d.	30,7 ± 6,2	1,9 ± 0,8	17,7 ± 4,6	10,6 ± 4,0	212 ± 56	-
Comprimé, 8 mg b.i.d.	63,8 ± 14,2	1,7 ± 0,8	36,6 ± 9,8	20,6 ± 6,8	439 ± 117	-
Comprimé, 12 mg b.i.d.	97,4 ± 31,4	1,9 ± 1,1	53,1 ± 12,7	29,1 ± 9,3	637 ± 152	-
Comprimé, 16 mg b.i.d.	137 ± 36	1,7 ± 0,9	76,5 ± 20,3	41,5 ± 14,2	918 ± 244	7,9 ± 0,8

[†] ASC = ASC_∞ après administration d'une dose unique et ASC = ASC_t après administration de doses multiples

Absorption : Après administration orale d'une dose unique de 8 mg d'une solution de galantamine chez 12 hommes en bonne santé, le produit est rapidement absorbé atteignant une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 43 ± 13 ng/ml après 1,2 heure (T_{max}), et présente une aire sous la courbe (ASC_∞) moyenne de 427 ± 102 ng.h/ml.

La biodisponibilité orale absolue de la galantamine est de 88,5 %. De plus, la biodisponibilité du comprimé a été la même que celle de la solution buvable chez 27 hommes en bonne santé. Lorsque la galantamine, administrée par voie orale de façon répétée à raison de 12 mg deux fois par jour chez 24 personnes âgées en bonne santé, a été ingérée avec de la nourriture, sa concentration plasmatique maximale (C_{\max}) diminuait de 25 % et le temps du pic de concentration (T_{\max}) était retardé de 1,5 heure, mais l'aire sous la courbe (ASC) n'était pas modifiée.

Chez des hommes en bonne santé, l'inhibition maximale de l'activité de la cholinestérase, d'environ 40 %, a été atteinte à peu près une heure après l'administration orale d'une dose unique de 8 mg de galantamine.

Lors d'une étude sur la biodisponibilité du médicament à l'état d'équilibre, on a démontré la bioéquivalence du traitement par bromhydrate de galantamine sous forme de capsules à libération prolongée, à raison de 24 mg une fois par jour, au traitement par galantamine sous forme de comprimés à raison de 12 mg deux fois par jour, en ce qui concerne l' ASC_{24h} et la C_{\min} . La valeur C_{\max} pour les capsules à libération prolongée à 24 mg une fois par jour a été atteinte au bout de 4,4 heures et était inférieure d'environ 24 % à celle pour les comprimés à 12 mg deux fois par jour. L'ingestion d'aliments n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité à l'état d'équilibre des capsules de 24 mg à libération prolongée. Dans une étude de la proportionnalité des doses sur l'administration de la galantamine en capsules à libération prolongée à des sujets en santé âgés et plus jeunes, on a obtenu des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre en six jours avec toutes les doses (8 mg, 16 mg et 24 mg) dans les deux groupes d'âge. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre était proportionnelle à la dose dans les deux groupes d'âge pour la fourchette de doses étudiées, soit de 8 à 24 mg.

Distribution : La galantamine est un médicament à clairance faible (clairance plasmatique d'environ 300 ml/min) qui présente un volume de distribution modéré ($V_{d_{ss}}$ moyen de 175 litres) après perfusion intraveineuse de 8 mg pendant une heure chez 12 hommes en bonne santé.

Le taux de liaison de la galantamine aux protéines plasmatiques est de 18 % à des concentrations thérapeutiques appropriées. Dans le sang entier, la galantamine est principalement distribuée dans les cellules sanguines (52,7 %) et l'eau plasmatique (39 %), tandis que la fraction liée aux protéines plasmatiques n'atteint que 8,4 %. Le rapport des concentrations sanguine et plasmatique de la galantamine est de 1,2.

Métabolisme : La galantamine est métabolisée par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, subit une glycoconjuguaison et se trouve ensuite excrétée inchangée dans l'urine. Des études *in vitro* ont confirmé que les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 sont les principales isoenzymes du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme de la galantamine; les inhibiteurs de ces deux voies métaboliques entraînent une augmentation modérée de la biodisponibilité orale de la galantamine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). La O-déméthylation, médiée par le CYP2D6, est plus importante chez les métaboliseurs rapides au niveau du CYP2D6 que chez les métaboliseurs lents. Toutefois, dans

les échantillons de plasma recueillis chez les métaboliseurs rapides et lents, la radioactivité provenait avant tout de la galantamine inchangée et de son dérivé glycuconjugué.

Excrétion : L'élimination de la galantamine est biphasique, et sa demi-vie terminale est de l'ordre de sept à huit heures chez de jeunes sujets sains (n = 4 hommes). Deux études chez des personnes âgées en bonne santé ont montré que la demi-vie terminale de la galantamine est de 8,5 heures (n = 13 hommes et 16 femmes) et de 9,7 heures (n = 10 hommes et 14 femmes) après administration orale d'une dose unique de 10 mg de galantamine. Jusqu'à huit heures après l'administration de la dose, la galantamine inchangée représentait 39 à 77 % de la radioactivité plasmatique totale, contre 14 à 24 % en ce qui concerne le métabolite glycuconjugué de la galantamine. Sept jours après administration d'une dose orale unique de 4 mg de ³H-galantamine, 93 à 99 % de la radioactivité avait été excrétée (environ 95 % dans l'urine et 5 % dans les selles).

En moyenne, 32 % de la dose totale administrée avait été excrétée dans les urines sous forme de galantamine inchangée et environ 12 % sous forme de galantamine glycuconjuguée.

Dans les 24 heures suivant l'administration intraveineuse et orale du produit, environ 20 % de la dose avait été excrétée dans les urines sous forme de galantamine inchangée, ce qui représente une clairance rénale d'environ 65 ml/min, soit 20 à 25 % de la clairance plasmatique totale d'environ 300 ml/min.

Populations et états pathologiques particuliers

Patients souffrant de la maladie d'Alzheimer : Les résultats enregistrés dans le cadre d'études cliniques, et basés sur l'analyse de l'ensemble des populations, indiquent qu'il existe une différence entre les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et les sujets sains au niveau de la clairance totale après administration orale du traitement (13,2 litres/h contre 19,4 litres/h). Ainsi, les concentrations plasmatiques de la galantamine sont de 30 à 40 % plus élevées chez des patients âgés souffrant de la maladie d'Alzheimer (âge médian de 75 ans) que chez des sujets jeunes en bonne santé (âge médian de 28 ans).

Patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'une maladie cérébrovasculaire concomitante et patients atteints de démence vasculaire

Un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo à double insu (GAL-INT-6) a été mené auprès d'une population composée de patients atteints de deux types de démence : des patients atteints de démence vasculaire (DV) et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'une maladie cérébrovasculaire concomitante (MA+MCV).

Méthodologie de l'étude

Afin d'être admis à l'étude, les patients atteints de DV (n = 282) ont dû satisfaire aux critères diagnostiques du NINDS-AIREN pour démence vasculaire probable. Les patients atteints de MA+MCV (n = 255) ont dû satisfaire aux critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA pour maladie d'Alzheimer possible avec preuve radiologique (tomodensitométrie ou résonance magnétique) de maladie cérébrovasculaire pertinente. Les patients ont reçu de la galantamine à 12 mg b.i.d. (DV : n = 173; MA+MCV : n = 186) ou un placebo (DV : n = 82; MA+MCV : n = 86) pendant 26 semaines.

Résultats concernant l'innocuité

Certains événements indésirables de nature cardiovasculaire, y compris syncopes, hypertension, arythmies et blocs de branche, se sont produits plus fréquemment chez des patients ayant reçu de la galantamine que chez ceux ayant reçu un placebo. Les analyses des événements indésirables survenus en cours de traitement par sous-groupe diagnostique ont indiqué que cette fréquence accrue a été due principalement à des événements survenus dans le sous-groupe de patients atteints de MA+MCV (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Résultats concernant l'efficacité

Les résultats concernant l'efficacité pour l'ensemble de la population étudiée ont indiqué des effets thérapeutiques statistiquement significatifs pour les deux paramètres primaires (scores ADAS-cog et CIBIC-plus) chez les patients ayant reçu de la galantamine par rapport à ceux ayant reçu un placebo. La population à l'étude étant formée de patients atteints de deux types de démence, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'un ou l'autre des sous-groupes. Des analyses précisées à l'avance et menées sur les deux sous-groupes à des fins exploratoires, ont indiqué que les différences thérapeutiques entraînées par la galantamine pour les deux critères primaires n'ont pas été statistiquement significatives par rapport au placebo chez les patients atteints de DV (galantamine : n = 171, placebo : n = 81), mais qu'elles ont été statistiquement significatives par rapport au placebo chez les patients atteints de MA+MCV (galantamine : n = 188, placebo : n = 97).

Des facteurs de confusion qui empêchent l'approbation réglementaire d'une indication pour l'une ou l'autre des deux populations de patients atteints de démence comprennent :

- a. La population étudiée a comporté des sujets atteints de deux types de démence cliniquement différents dans une proportion approximative de 1:1. Des analyses exploratoires séparées des données sur l'efficacité provenant des sous-groupes diagnostiques ont été précisées à l'avance dans le plan d'analyse statistique de l'étude mais les analyses exploratoires ne sont pas considérées comme confirmatoires et donc elles n'apportent pas d'appui à une indication.
 - b. La validité des échelles d'évaluation utilisées dans cette étude (ADAS-cog et CIBIC-plus) n'a pas été établie pour déterminer les effets thérapeutiques dans la DV, quoiqu'elle soit établie dans le cas de la maladie d'Alzheimer.
 - c. Dans la pratique clinique, il n'existe pas de critères diagnostiques établis pour identifier les patients atteints de MA+MCV. Il pourrait être difficile de distinguer ces patients des patients atteints de la maladie d'Alzheimer seule dans le cadre des soins de première ligne sans le recours aux examens radiologiques (tomodensitométrie ou résonance magnétique).
2. Analyse des données :
- a. Les résultats positifs sur l'efficacité globale pour l'ensemble de la population étudiée ne peuvent pas être extrapolés à l'un ou l'autre des deux sous-groupes de patients.
 - b. On ne connaît pas la signification du résultat négatif tiré de l'analyse exploratoire du sous-groupe des patients atteints de DV, étant donné la validité non confirmée de ces échelles d'évaluation pour déterminer l'efficacité dans la DV.

- c. Les résultats positifs tirés de l'analyse exploratoire du sous-groupe de patients atteints de MA+MCV, lors d'une seule étude, ne suffisent pas pour appuyer une proposition d'efficacité pour ces patients.

Conclusion

Les résultats tirés de cette étude unique ne sont pas suffisants pour appuyer l'approbation réglementaire d'une indication pour le traitement de l'une ou l'autre des populations de sujets atteints de DV ou de MA+MCV.

Dans la pratique clinique, il n'existe pas de critères établis pour faire un diagnostic différentiel entre les patients atteints de maladie d'Alzheimer et les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire concomitante. D'après son indication approuvée au Canada, REMINYL est disponible actuellement pour le traitement des patients atteints de démence de type Alzheimer en phase légère à modérée, ce qui dans la pratique clinique pourrait inclure le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec une maladie cérébrovasculaire concomitante.

Sexe : Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée dans le but spécifique d'évaluer les différences selon le sexe. Une analyse pharmacocinétique d'une population composée de 539 hommes et 550 femmes a laissé entendre que la clairance de la galantamine était d'environ 20 % plus faible chez les femmes que chez les hommes, un phénomène qui s'explique par le poids corporel inférieur des femmes.

Race : Aucune différence pharmacocinétique liée à la race n'a été identifiée dans une analyse pharmacocinétique de la population suivante : n = 1 029 Blancs, 24 Noirs, 13 Asiatiques et 23 individus d'autres races.

Insuffisance hépatique : Après administration d'une dose unique de 4 mg de galantamine, la pharmacocinétique de la galantamine chez des sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère (n = 8; score Child-Pugh de 5 à 6) était comparable à celle observée chez des sujets en bonne santé. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 8; score Child-Pugh de 7 à 9), l'ASC et la demi-vie de la galantamine étaient supérieures d'environ 30 % aux valeurs enregistrées chez des sujets en bonne santé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la baisse de la clairance de la créatinine s'accompagne d'une diminution de l'élimination de la galantamine. Après administration d'une dose unique de 8 mg de galantamine, on a enregistré une augmentation de 37 % et de 67 % de l'ASC chez les patients souffrant respectivement d'une insuffisance rénale modérée (n = 8; clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min/1,73 m²) et sévère (n = 9; clairance de la créatinine de 5 à 29 ml/min/1,73 m²) comparativement aux valeurs enregistrées chez des sujets volontaires normaux (n = 8) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Métaboliseurs lents au niveau du CYP2D6 : Environ 7 % de la population est porteuse d'une variante génétique associée à une activité réduite de l'isoenzyme CYP2D6. On qualifie parfois ces individus de métaboliseurs lents. Chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6, après

administration orale d'une dose unique de 4 ou 8 mg de galantamine, la C_{max} de la galantamine inchangée était comparable à celle des métaboliseurs rapides, mais l' ASC_{∞} était de 35 % supérieure aux valeurs enregistrées chez ces derniers.

On a identifié le génotype par rapport au CYP2D6 chez un total de 356 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ayant participé à deux études de phase III (n = 210 métaboliseurs rapides hétérozygotes, 126 métaboliseurs rapides homozygotes et 20 métaboliseurs lents). L'analyse pharmacocinétique de cette population a montré une diminution de 25 % de la clairance médiane chez les métaboliseurs lents comparativement aux métaboliseurs rapides. Cependant, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients identifiés comme métaboliseurs lents, car la dose du médicament est ajustée individuellement selon la tolérance en raison de la variabilité observée entre patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés REMINYL (bromhydrate de galantamine) doivent être conservés à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Les capsules à libération prolongée REMINYL ER doivent être conservées à une température comprise entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

REMINYL (bromhydrate de galantamine) est disponible sous forme de comprimés pelliculés offerts en trois concentrations (exprimées en galantamine base) :

4 mg de galantamine : comprimé blanc cassé, rond, biconvexe, portant l'inscription « JANSSEN » d'un côté et « G4 » de l'autre;

8 mg de galantamine : comprimé rose, rond, biconvexe, portant l'inscription « JANSSEN » d'un côté et « G8 » de l'autre;

12 mg de galantamine : comprimé orange-brun, rond, biconvexe, portant l'inscription « JANSSEN » d'un côté et « G12 » de l'autre.

Les capsules à libération prolongée REMINYL ER (bromhydrate de galantamine) contiennent des granules blancs ou blanc cassé. Elles sont offertes en trois concentrations :

8 mg de galantamine : capsules blanches opaques portant l'inscription « G 8 »;

16 mg de galantamine : capsules roses opaques portant l'inscription « G 16 »;

24 mg de galantamine : capsules caramel opaques portant l'inscription « G 24 ».

Composition

Comprimés REMINYL : Chaque comprimé renferme 4, 8 ou 12 mg de galantamine sous forme

de bromhydrate de galantamine. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, silice anhydre colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose (aussi connue sous le nom d'hypermellose), propylèneglycol, talc et bioxyde de titane. Le comprimé à 4 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. Le comprimé à 8 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge. Le comprimé à 12 mg contient également de l'oxyde de fer rouge et du FD&C jaune n° 6 (également connu sous le nom de laque d'aluminium au jaune orangé S).

Capsules à libération prolongée REMINYL ER : Chaque capsule à libération prolongée renferme 8, 16 ou 24 mg de galantamine sous forme de bromhydrate de galantamine. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : gélatine, phtalate de diéthyle, éthylcellulose, hypromellose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane et sphères de sucre (sucrose et amidon). La capsule à 16 mg contient également de l'oxyde de fer rouge. La capsule à 24 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

Conditionnement

REMINYL est vendu en flacons de 60 comprimés.

REMINYL ER est vendu en flacons de 30 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

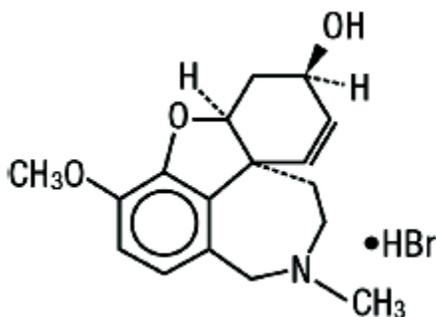
Substance pharmaceutique

Nom propre : bromhydrate de galantamine

Nom chimique : bromhydrate de (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-méthoxy-11-méthyl-6*H*-benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépine-6-ol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₂₁NO₃•HBr; 368,27

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le bromhydrate de galantamine est une poudre blanche ou presque blanche. Il est franchement soluble dans l'eau (pH = 5,2), l'acide chlorhydrique 0,1 N (pH = 1,0) et l'hydroxyde de sodium 0,1 N (pH = 8,3).

Constante d'ionisation : pK_a = 8,2 (fraction azépine)

Coefficient de partage : log P = 1,09 entre le n-octanol et une solution tampon aqueuse à pH = 12,0

Point de fusion : 257,3 °C

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Les données concernant l'efficacité de REMINYL (bromhydrate de galantamine) dans le traitement symptomatique des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer proviennent de quatre essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo chez des patients présentant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer (selon les critères du NINCDS-ADRDA et selon un score ≥ 10 et ≤ 24 au mini-examen de l'état mental [MMSE]). Les doses étudiées étaient de 8 à 32 mg par jour administrées en deux prises quotidiennes. Dans trois études sur quatre, on a commencé le traitement par une faible dose de 8 mg, puis on a augmenté la dose par paliers de 8 mg par jour chaque semaine jusqu'à obtention d'une dose d'entretien de 24 mg ou de 32 mg, selon le groupe d'étude auquel appartenait le patient (GAL-USA-1, GAL-INT-1, GAL-INT-2). Dans la quatrième étude (GAL-USA-10 : étude américaine à dose fixe avec augmentation des doses à intervalles de quatre semaines), on a augmenté la dose par paliers de 8 mg par jour toutes les quatre semaines. L'âge moyen des participants inscrits dans l'ensemble des quatre essais portant sur REMINYL était de 75 ans, dans une fourchette de 41 à 100 ans. Environ 62 % des patients étaient des femmes et 38 % des hommes. La répartition selon la race était la suivante : 94 % de Blancs, 3 % de Noirs et 3 % d'individus d'autres races. Deux autres études ont évalué un schéma posologique à trois doses par jour; ces études ont démontré ou suggéré un bénéfice thérapeutique, sans pour autant identifier un avantage par rapport à l'administration des doses deux fois par jour.

Résultats d'étude

Les résultats de deux de ces études sont présentés dans cette section. Les données présentées ci-dessous sont tirées de l'analyse d'une population de sujets retenus au départ (analyse ITT, ou analyse de tous les patients randomisés en groupes de traitement, peu importe s'ils ont pu ou non terminer l'étude; chez les patients n'ayant pas terminé l'étude, on a reporté et utilisé comme valeur d'analyse la dernière observation notée au cours du traitement).

Outils de mesure des résultats des études : Dans chaque étude, on a évalué l'efficacité primaire de REMINYL au moyen de deux outils principaux : l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (l'échelle ADAS-cog) et l'échelle d'évaluation du changement fondée sur l'entrevue médicale (l'échelle CIBIC-plus).

On a évalué l'effet bénéfique de REMINYL sur la fonction cognitive au moyen de l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer – fonctions cognitives (ADAS-cog), outil composé de multiples items et largement validé dans des cohortes longitudinales de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. L'échelle ADAS-cog mesure certains éléments de la fonction cognitive, dont la fonction mnésique, l'orientation, l'attention, le raisonnement, le langage et la praxie.

Les patients recrutés dans chaque étude présentaient sur l'échelle ADAS-cog des scores moyens d'environ 27 points (dans une fourchette de 5 à 69). L'expérience acquise dans des études longitudinales, portant sur des patients ambulatoires souffrant de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée, indique qu'ils gagnent de 6 à 12 points par année sur l'échelle ADAS-cog. Les changements sont toutefois plus discrets chez les patients atteints de la maladie à un

stade très léger ou très avancé, car l'échelle ADAS-cog n'enregistre pas les changements de façon uniforme au cours de l'évolution de la maladie. Chez les patients recevant un placebo au cours des essais sur REMINYL, le taux annualisé de détérioration était de 4,5 points par année.

L'effet clinique global de REMINYL a été évalué en utilisant l'échelle d'évaluation du changement fondée sur l'entrevue médicale et sur les renseignements fournis par l'intervenant (CIBIC-plus). L'échelle CIBIC-plus, telle qu'utilisée dans les études présentées ici, est un outil semi-structuré basé sur une évaluation complète, au départ et à différents intervalles par la suite, de quatre aspects importants de la capacité fonctionnelle du patient : le fonctionnement général, la fonction cognitive, le comportement et les activités de la vie quotidienne. Dans les essais cliniques portant sur des médicaments de recherche, on a utilisé une variété de modèles de l'échelle CIBIC qui se distinguent tant dans le fond que dans la forme. C'est pourquoi les résultats obtenus à l'échelle CIBIC-plus reflètent l'expérience acquise au niveau de l'essai ou des essais où la même version de l'échelle a été utilisée, et ne peuvent être comparés directement avec les résultats obtenus à cette échelle dans le cadre d'autres essais cliniques.

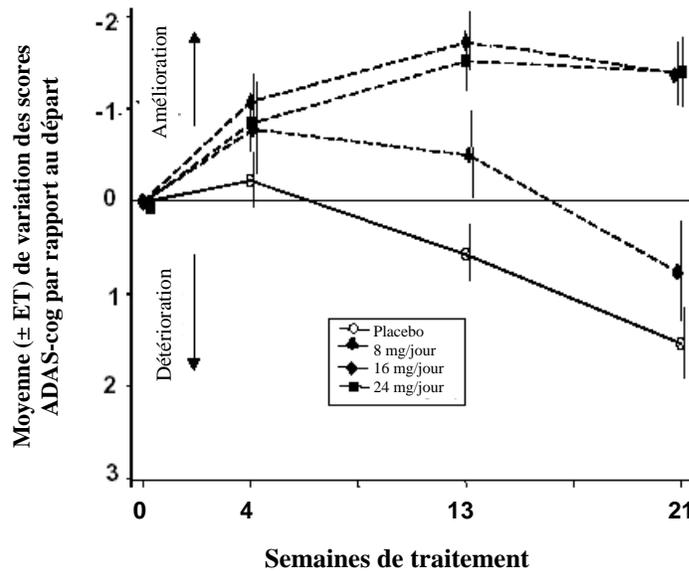
Parmi les outils secondaires de mesure de l'efficacité, on a utilisé l'étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer – répertoire des activités de la vie quotidienne (ADCS-ADL). L'échelle ADCS-ADL fournit une appréciation de l'aidant qui attribue un score dérivé d'une échelle catégorisée où figurent 23 items portant sur la participation aux activités de la vie quotidienne.

Étude américaine à dose fixe de 21 semaines (GAL-USA-10)

Dans une étude d'une durée de 21 semaines, on a randomisé 978 patients pour recevoir REMINYL à des doses de 8, 16 ou 24 mg par jour de galantamine ou pour recevoir un placebo, chaque dose étant fractionnée en deux prises par jour. Chez tous les patients randomisés dans les groupes REMINYL, on a commencé le traitement à raison de 8 mg par jour, puis on a augmenté la dose par paliers de 8 mg par jour toutes les quatre semaines. Ainsi, la durée maximale de la phase à doses croissantes était de huit semaines et la durée minimale de la phase d'entretien était de 13 semaines (chez les patients randomisés pour recevoir REMINYL à raison de 24 mg par jour).

Effets sur l'échelle ADAS-cog : La figure 2.1 illustre la variation dans le temps des scores ADAS-cog, par rapport au départ, dans les quatre groupes de traitement au cours des 21 semaines de l'étude. Par rapport aux résultats enregistrés chez les patients du groupe placebo, les différences moyennes à la fin du traitement au niveau des scores ADAS-cog chez les patients traités par REMINYL étaient de 0,8, 2,9 et 2,9 points dans les groupes respectifs de traitement à raison de 8, 16 et 24 mg par jour. Le traitement par REMINYL à raison de 16 mg et de 24 mg par jour accusait une supériorité statistiquement significative au placebo et au traitement par REMINYL à 8 mg par jour. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes dosés à 16 mg et à 24 mg par jour.

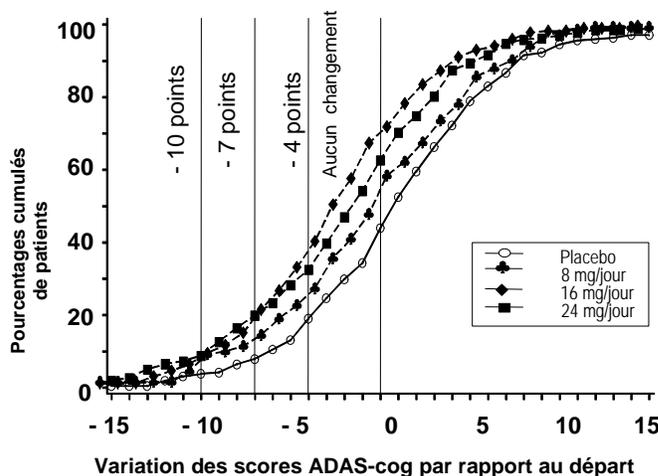
Figure 2.1 : Variation dans le temps des scores ADAS-cog par rapport aux valeurs de départ (sujets retenus au départ)



La figure 2.2 illustre les pourcentages cumulés de patients dans chacun des quatre groupes de traitement qui ont atteint au moins la mesure d'amélioration du score ADAS-cog qui est représentée en abscisse. On a identifié, à des fins de démonstration, trois niveaux de variation des scores par rapport au départ (diminution de 10 points, 7 points, 4 points), de même qu'un niveau caractérisé par une absence de changement par rapport au départ; le pourcentage de patients qui ont obtenu ces scores dans chaque groupe de traitement est indiqué dans le tableau, sous la figure.

Les courbes montrent que les patients traités avec la galantamine, tout comme ceux du groupe placebo, présentent des réponses très variées; toutefois, les patients du groupe de traitement avec REMINYL sont plus susceptibles de faire des progrès plus importants.

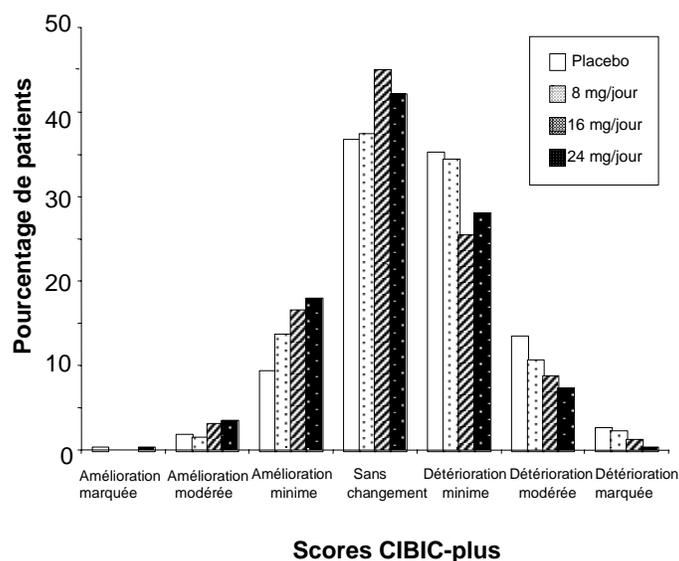
Figure 2.2 : Pourcentages cumulés de patients ayant atteint les variations indiquées des scores ADAS-cog par rapport aux valeurs de départ (sujets retenus au départ)



Variation des scores ADAS-cog				
Traitement	- 10	- 7	- 4	0
Placebo	3,7 %	7,8 %	19,0 %	43,9 %
8 mg/jour	4,5 %	11,4 %	22,7 %	47,7 %
16 mg/jour	6,4 %	15,0 %	33,1 %	67,3 %
24 mg/jour	8,8 %	19,8 %	32,4 %	62,6 %

Effets sur les scores CIBIC-plus : La figure 2.3 est un histogramme illustrant la distribution en pourcentage des scores CIBIC-plus des patients affectés à chacun des quatre groupes de traitement. La différence en termes de score moyen entre les groupes de traitement avec REMINYL à raison de 8, 16 et 24 mg par jour d'une part, et le groupe placebo d'autre part, était de 0,10, 0,32 et 0,38 unité respectivement. Les résultats des groupes de traitement à raison de 16 et de 24 mg par jour accusaient une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe placebo. La différence entre le groupe de traitement à raison de 8 mg par jour et les groupes de traitement à raison de 16 et 24 mg par jour était de 0,22 et 0,28 unité respectivement. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement à raison de 16 et de 24 mg par jour.

Figure 2.3 : Distribution des scores CIBIC-plus à la 21^e semaine (sujets retenus au départ)



Effets sur les scores ADCS-ADL : On a utilisé l'étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer – Répertoire des activités de la vie quotidienne comme outil secondaire de mesure de l'efficacité. Au départ, les scores ADCS-ADL moyens (moyenne \pm erreur type) étaient de : $52,3 \pm 0,89$ unités

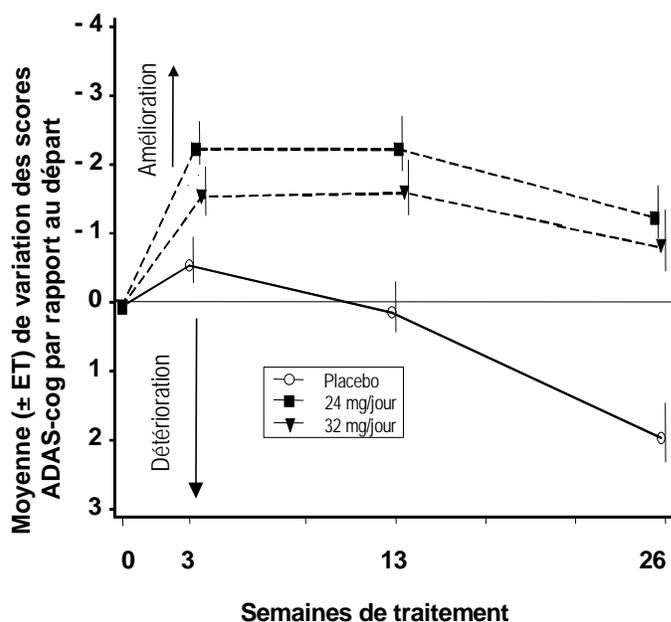
pour le groupe placebo; $51,6 \pm 0,93$ unités pour le groupe à 16 mg par jour; et $51,9 \pm 0,98$ unités pour le groupe à 24 mg par jour. À la 21^e semaine, on a observé une diminution moyenne des scores du groupe placebo de $3,9 \pm 0,55$ unités, alors qu'on a noté une diminution moyenne minimale des scores des groupes de traitement à raison de 16 et 24 mg par jour, de $1,0 \pm 0,51$ unité et de $1,6 \pm 0,56$ unité, respectivement. La différence entre le groupe placebo et les groupes de traitement avec la galantamine (16 mg et 24 mg par jour) était statistiquement significative.

Étude américaine à dose fixe de 26 semaines (GAL-USA-1)

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines, on a randomisé 636 patients, soit pour recevoir une dose de 24 mg ou de 32 mg par jour de REMINYL, soit pour recevoir un placebo; dans chaque cas, la dose était fractionnée en deux prises quotidiennes. La durée totale de 26 semaines était répartie entre une phase à doses croissantes de trois semaines et une phase d'entretien de 23 semaines.

Effets sur les scores ADAS-cog : La figure 2.4 illustre la variation dans le temps des scores ADAS-cog par rapport au départ chez les patients des trois groupes de traitement au cours des 26 semaines de l'étude. À la 26^e semaine de traitement, la différence moyenne entre les scores ADAS-cog des patients traités avec REMINYL à raison de 24 et 32 mg par jour, et ceux du groupe placebo, était de 3,2 et de 2,8 unités respectivement. On a noté une supériorité statistiquement significative chez les deux groupes de traitement par rapport au groupe placebo, mais aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

Figure 2.4 : Variation dans le temps des scores ADAS-cog par rapport aux valeurs de départ (sujets retenus au départ)

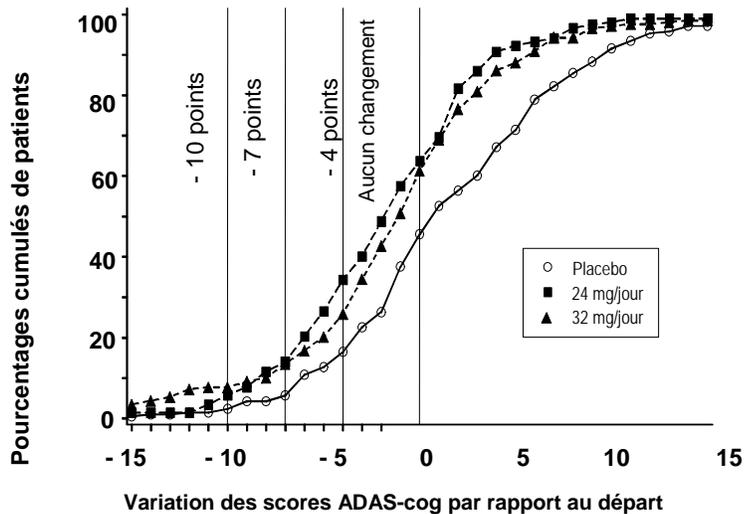


La figure 2.5 illustre les pourcentages cumulés de patients dans chacun des trois groupes de traitement qui ont atteint au moins la mesure d'amélioration du score ADAS-cog qui est

représentée en abscisse. On a identifié, à des fins de démonstration, trois niveaux de variation des scores par rapport au départ (diminution de 10 points, 7 points, 4 points), de même qu'un niveau caractérisé par une absence de changement par rapport au départ; le pourcentage de patients qui ont obtenu ces scores dans chaque groupe de traitement est illustré dans le tableau, sous la figure.

Les courbes démontrent que les patients traités avec la galantamine, tout comme ceux du groupe placebo, présentent des réponses très variées; toutefois, les patients du groupe de traitement avec REMINYL sont plus susceptibles de faire des progrès importants. Une courbe représentant un traitement efficace serait déplacée à la gauche de la courbe du placebo, tandis que la courbe associée à un traitement inefficace ou nocif serait superposée à la courbe du placebo ou déplacée à la droite de celle-ci.

Figure 2.5 : Pourcentages cumulés de patients ayant atteint les variations indiquées des scores ADAS-cog par rapport au départ (sujets retenus au départ)

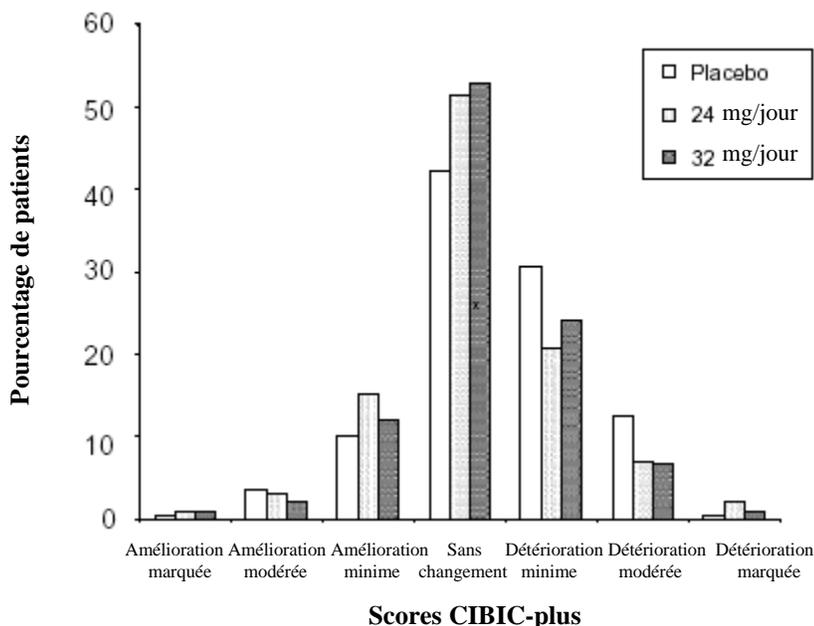


	Variation des scores ADAS-cog			
Traitement	- 10	- 7	- 4	0
Placebo	2,3 %	5,6 %	16,4 %	45,5 %
24 mg/jour	5,8 %	14,0 %	34,3 %	63,8 %
32 mg/jour	7,7 %	13,4 %	25,8 %	61,2 %

Effets sur les scores CIBIC-plus : La figure 2.6 est un histogramme représentant la distribution en pourcentage des scores CIBIC-plus des patients affectés à chacun des trois groupes. La différence en termes de score moyen entre les groupes de traitement avec REMINYL à raison de 24 et 32 mg par jour d'une part, et le groupe placebo d'autre part, était de 0,22 et 0,17 unité

respectivement. Les scores moyens des deux groupes de traitement accusaient une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe placebo, mais il n’y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement eux-mêmes.

Figure 2.6 : Distribution des scores CIBIC-plus à la 26^e semaine (sujets retenus au départ)



Âge, sexe et race : L’âge, le sexe et la race du patient ne permettent pas de prédire la réponse au traitement.

Capsules à libération prolongée (Étude GAL-INT-10)

L’efficacité des capsules à libération prolongée REMINYL ER a été étudiée dans le cadre d’un essai randomisé contrôlé par placebo à double insu avec augmentation des doses à intervalles de quatre semaines. La dose administrée pouvait être de 16 ou 24 mg/jour et la durée du traitement était de six mois. Les comprimés REMINYL à libération immédiate ont servi de médicament de référence aux fins de l’étude. Les paramètres d’efficacité primaire ont été les scores ADAS-Cog-11 et CIBIC-plus. REMINYL ER a entraîné une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo sur l’échelle ADAS-Cog-11 mais non sur l’échelle CIBIC-plus au bout de six mois. REMINYL ER s’est avéré statistiquement supérieur sur l’échelle ADCS-ADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living), un paramètre d’efficacité secondaire. Les résultats sur le plan de l’efficacité ont été semblables pour les comprimés à libération immédiate REMINYL dans le cadre de cette étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La galantamine est un inhibiteur sélectif, réversible et compétitif de la cholinestérase. L’inhibition de l’acétylcholinestérase constitue le mécanisme d’action pharmacologique prédominant. Des études *in vitro* ont montré que la galantamine présente une plus grande sélectivité pour l’acétylcholinestérase que pour la butyrylcholinestérase.

Dans l'ensemble, les effets pharmacologiques de la galantamine sur le comportement apparent, sur les systèmes gastro-intestinal, urinaire, cardiovasculaire et respiratoire, ainsi que sur le système nerveux central, peuvent s'expliquer par son activité au niveau de l'acétylcholinestérase.

Des applications uniques de galantamine exercent un effet de modulation sur les récepteurs nicotiques en fonction de la dose; il s'agit d'un effet allostérique positif (sensibilisant) à des concentrations inférieures à 0,28 µg/ml (1 µM) et d'un effet inhibiteur à des concentrations plus élevées. Il n'existe aucune étude *in vitro* ou *in vivo* portant sur ces effets de modulation des récepteurs nicotiques à long terme.

Compte tenu de la structure de la galantamine, on a étudié son effet potentiel sur les récepteurs opioïdes. Les données concernant l'interaction de la galantamine avec ces récepteurs sont inconsistantes. Des tests fonctionnels portant sur les neurotransmetteurs et les neuromodulateurs ont permis de constater que tout effet observé serait probablement attribuable, de façon directe ou indirecte, à la propriété que possède la galantamine de potentialiser la neurotransmission cholinergique aux sites qui libèrent activement l'acétylcholine sous l'effet des influx nerveux.

Pharmacocinétique

On a étudié chez des rats la cinétique plasmatique et la distribution tissulaire de la galantamine après administration orale d'une dose unique du médicament. Après l'administration orale d'une dose de 2,5 mg/kg à des rats mâles, les niveaux plasmatique et cérébral maximaux de galantamine sous forme inchangée étaient d'environ 211 ng/ml et 348 ng/g, respectivement. Chez les femelles, les niveaux plasmatique et cérébral maximaux étaient d'environ 348 ng/ml et 491 ng/g, respectivement. Ces études montrent que le rapport cerveau-plasma de la C_{max} de la galantamine sous forme inchangée varie entre 1,4 et 1,6. Les concentrations tissulaires de galantamine diminuent au même rythme que les niveaux plasmatiques correspondants. On n'a documenté aucune rétention ou accumulation anormale dans les tissus.

TOXICOLOGIE

La toxicité potentielle de la galantamine a été évaluée dans le cadre d'études de toxicité aiguë, subchronique et chronique, ainsi que des études de carcinogénicité, de mutagénicité et de reproduction.

Toxicité aiguë (dose unique)

La toxicité aiguë de la galantamine a été étudiée après administration orale et intraveineuse de ce médicament à des souris, des rats et des chiens adultes. Le tableau 2.1 présente un résumé des résultats des études de toxicité aiguë.

Des doses uniques de galantamine ont été administrées par voie orale à des animaux de laboratoire (jusqu'à 36 mg/kg chez la souris, 40 mg/kg chez le rat et 8 mg/kg chez le chien). Des animaux ont succombé au traitement à une dose de 36 mg/kg chez la souris et à partir de 36 mg/kg chez le rat. Les chiens ont tous survécu à l'étude.

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques croissantes pouvant atteindre 10 mg/kg

chez le rat et le chien n'a pas entraîné de mortalité. Dans les études à administration tant orale qu'intraveineuse, les effets cliniques observés concernaient principalement le système gastro-intestinal et le système nerveux central.

D'autres études ont été réalisées afin de comparer la toxicité aiguë de lots provenant de sources différentes et celle de la norgalantamine, principale impureté présente dans le produit. Les résultats de ces études comparatives portant sur l'administration de doses uniques indiquent qu'il n'existe aucune différence pertinente au niveau du profil de toxicité aiguë entre les deux lots de galantamine, alors que la norgalantamine a présenté un profil de toxicité similaire, mais moins marqué.

Tableau 2.1 : Études de toxicité aiguë (dose unique) portant sur la galantamine

Espèce/ Souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux par groupe	Doses ^a (mg/kg/jour)	DL ₅₀ (mg/kg)	Récapitulation des signes toxiques
Souris	p.o. (gavage)	2 ou 5/sexe/gr.	1,6; 4; 12; 36	15 < DL ₅₀ < 45	4 mg/kg = hypo-activité observée. 12 mg/kg = signes supplémentaires : tremblements, salivation, présence de taches au périnée et larmolements. 36 mg/kg = le M survivant du groupe a présenté des tremblements, tandis que la F a manifesté des signes similaires à ceux observés à 12 mg/kg; 4/5 M et F sont morts dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose. Avant de mourir, la plupart des animaux ont présenté des tremblements, de la salivation et des convulsions cloniques. Aucune mortalité n'a été enregistrée jusqu'à 12 mg/kg. On a considéré que la majorité des signes représentaient des réponses pharmacologiques exagérées.
Souris	p.o. (gavage)	2/sexe/gr.	4, 8, 12, 16, 20, 25 ^b	non déterminée	16 mg/kg de gal. (0,8 %) = 1 M mort. Jusqu'à 20 mg/kg, toutes les souris restantes ont survécu. À toutes les doses : horripilation, hypo-activité, posture courbée, tremblements, salivation excessive et sécrétion périorbitale blanche observés. Toutes les souris ayant reçu jusqu'à 20 mg/kg de gal. (2 %) ont survécu au traitement. À toutes les doses : horripilation, posture courbée, hypo-activité, tremblements, salivation excessive (notée chez des M) observés. Toutes les souris ayant reçu jusqu'à 20 mg/kg de norgal. ont survécu. Chez tous les M ayant reçu 8 mg/kg ou plus : horripilation, posture courbée, hypo-activité, tremblements et salivation excessive observés. Chez une F ayant reçu 12 mg/kg : posture courbée. 20 mg/kg gal. (0,8 % et 2 %) = mort (1/5) F, et 1 M et 1 F, respectivement. Des tremblements ont été observés chez ces 3 animaux avant leur mort. L'administration de gal. (0,8 % et 2 %) a entraîné des tremblements, une hypo-activité et l'apparition de taches sur le pelage, effets qui ont duré pendant un maximum de 4 (0,8 %) ou de 24 heures (2 %) après administration chez les souris survivantes. Toutes les souris ayant reçu de la norgalantamine ont survécu à l'étude. Des tremblements et une hypo-activité ont été observés chez les animaux traités avec la norgal. Quatre heures après l'administration, tous les animaux semblaient cliniquement normaux.
Souris	i.v. (bolus)	2/sexe/gr.	1,6; 3,2; 4,8; 6,4; 8	non déterminée	<u>Étude de 1 semaine</u> : 6,4 mg/kg gal. (0,8 %) = deux M sont morts. 8 mg/kg gal. (0,8 %) = toutes les souris sont mortes. 6,4 mg/kg gal. (2 %) = un M est mort. 8 mg/kg gal. (2 %) = un M est mort. Gal. (0,8 %) (clinique) = tremblements et/ou hypo-activité chez les F à partir de 3,2 mg/kg et chez les M à partir de 4,8 mg/kg. Gal. (2 %) = tremblements et hypo-activité chez la plupart des F ayant reçu 3,2 mg/kg ou plus. On a observé des tremblements, de l'hypo-activité et une respiration difficile chez la majorité des M ayant reçu 4,8 mg/kg ou plus. L'administration de norgalantamine jusqu'à une dose de 8 mg/kg n'a pas entraîné de mortalité, ni l'apparition de signes cliniques de toxicité. <u>Étude de 2 semaines</u> : Tremblements, hypo-activité.
	Dose i.v. unique (bolus)	5/sexe/gr.	4,8; 4,8; 12 ^c		

a) Équivalents de galantamine base

b) Étude de dosage

c) Les doses indiquées consistaient en galantamine (0,8 % d'impuretés), galantamine (2 % d'impuretés) et norgalantamine, respectivement.

Tableau 2.1 (suite) : Études de toxicité aiguë (dose unique) portant sur la galantamine

Espèce/ Souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux par groupe	Doses ^a (mg/kg/jour)	DL ₅₀ (mg/kg)	Récapitulation des signes toxiques
Rat	i.v. (bolus)	1 ou 2/sexe/gr.	2,5; 3,75; 5; 10	non déterminée	3,75 mg/kg = tremblements (M et F). 5 mg/kg = tremblements; 2 M morts. 10 mg/kg = 1 M/1 F morts dans les 2 minutes qui ont suivi l'administration
Rat	i.v. (perf. 20 min.)	6 M + 6 F	2,5; 5; 10	non déterminée	2,5 et 5 mg/kg = légers tremblements pendant la période de perfusion 10 mg/kg = légers effets sédatifs et tremblements modérés (M et F)
Rat	i.v. (perf. 1 heure)	15 M + 15 F	1,25→5; 2,5→10	non déterminée	10 mg/kg = tremblements
Chien	p.o. (capsules)	3 M + 3 F	0,8; 4; 8	non déterminée	4 mg/kg = modifications modérées au niveau des fèces (fèces glaireuses et/ou molles) et salivation 8 mg/kg = vomissements au contenu identifiable, fèces molles et glaireuses, tremblements corporels.
Chien	i.v. (perf. 15 min.)	1 M + 1 F	2,5→5	non déterminée	2,5 mg/kg = tremblements légers à modérés 5 mg/kg = tremblements forts, difficultés respiratoires, toux et expulsion immédiate de fèces molles, hausse de la tension artérielle systolique
Chien	i.v. (perf. 1 heure)	4 M + 4 F	0,63→5; 2,5→10	non déterminée	2,5 mg/kg = légère salivation chez 1/4 chiens. 5 mg/kg = tremblements légers à modérés, tension artérielle systolique légèrement en hausse; dyspnée occasionnelle. 10 mg/kg = tremblements modérés à forts, accompagnés de dyspnée et de salivation chez la plupart des chiens; expulsion immédiate de fèces molles chez 1 chien, et vomissements chez un autre. Légère hausse de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine, ainsi que de la tension artérielle systolique et diastolique.

a) Équivalents de galantamine base.

b) Étude de dosage.

c) Les doses indiquées consistaient en galantamine (0,8 % d'impuretés), galantamine (2 % d'impuretés) et norgalantamine, respectivement.

Toxicité subchronique (doses répétées)

Des études de toxicité subchronique (1 mois) et chronique (6 à 12 mois) ont été effectuées chez le rat et le chien. Chez les deux espèces, on a considéré que la dose de 1,6 mg/kg n'était pas toxique dans les études de 6 à 12 mois. La plupart des effets observés étaient liés à une exagération de l'action pharmacologique de la galantamine et constituaient des manifestations générales d'une stimulation cholinergique.

Un aperçu des études de toxicité à administration répétée est présenté au tableau 2.2.

Tableau 2.2 : Études de toxicité subchronique (à doses répétées) portant sur la galantamine

Espèce, âge, n ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin., dose ^a (mg/kg/jour), durée	Résultats
Rat Âge : 4 sem. 10/sexe/gr.	p.o. (gavage) 0; 0,8; 4→12; 8 28 jours	Tous les animaux ont survécu à l'étude. On n'a pas constaté d'effets cliniques défavorables, ni d'effets sur le poids corporel ou la consommation de nourriture. Les analyses hématologique, sérologique et urinaire ont produit des résultats comparables pour les différents groupes. Aucune modification macroscopique ou histologique n'a été observée, quelle que soit la dose. Il convient de noter que les résultats de cette étude ne concordent pas avec ceux de toutes les autres études de toxicité à administration répétée, dont certaines ont mis en évidence des signes cliniques de stimulation cholinergique.
Rat Âge : 8 sem. 5/sexe/gr.	p.o. (gavage) 0, 4, 8, 16, 24 4 semaines	Tous les animaux ont survécu à l'étude. Des signes cliniques liés au traitement se sont manifestés à toutes les doses et ont en grande partie été attribuables à des effets sur le système nerveux central. Il s'agissait notamment de secousses musculaires, de fasciculations, de mictions fréquentes et de salivation (M) à toutes les doses. > 8 mg/kg = larmoiments; salivation. > 16 mg/kg = tremblements. 24 mg/kg = spasmes (F) et hypo-activité, salivation. On a considéré que la plupart des effets étaient attribuables à une réponse pharmacologique exagérée. On a estimé que d'autres signes cliniques (modifications des fèces, chromorhinorrhée, chromodacryorrhée, taches humides au périnée, ventre humide et posture courbée) présentaient un caractère léger à marqué. Aucun effet lié à la galantamine n'a été noté au niveau des paramètres de laboratoire. Les résultats des examens macroscopique et histologique n'ont mis en évidence aucun effet défavorable.
Rat Âge : 8 sem. 5/sexe/gr.	p.o. (gavage) 0, 28, 32, 36 4 semaines	Aucune mortalité n'a été enregistrée pendant l'étude. La consommation d'eau et les analyses hématologique, sérologique et urinaire n'ont mis en évidence aucun effet défavorable. Aucune modification macroscopique ou histologique liée à la galantamine ne s'est produite, quelle que soit la dose. Des tremblements ont été observés chez tous les animaux traités. Après deux semaines d'administration, des fasciculations se sont produites chez tous les animaux traités et ont persisté pendant toute la période d'administration. En raison de la nature du produit, on a considéré que les effets sur le SNC étaient attribuables à une réponse pharmacologique exagérée. > 32 mg/kg (M) = légère baisse de la consommation de nourriture. Légère baisse du poids corporel et ralentissement du gain pondéral à toutes les doses.
Rat Âge : 6 sem. 15/sexe/gr.	p.o. (gavage) 0; 1,6; 8; 16; 32 6 mois	Après 6 mois d'administration, la galantamine était bien tolérée jusqu'à 32 mg/kg. Aucune mortalité liée au traitement n'a été recensée pendant les 6 premiers mois de l'étude. 1,6 mg/kg = aucun effet défavorable, si ce n'est une légère baisse du calcium sérique chez les M et une légère baisse du potassium et de la globuline chez les F. 8 mg/kg = signes cliniques typiquement attribuables à une inhibition de la cholinestérase (comportement anormal, chromodacryorrhée, chromorhinorrhée, larmoiments, taches au périnée, salivation, tremblements, secousses musculaires et polyurie), généralement observés dans les 2 heures suivant l'administration. Aucune modification oculaire n'a été observée. Un léger ralentissement du gain pondéral a été observé chez les F seulement. Les analyses hématologique et urinaire n'ont fait apparaître aucun effet. Certains paramètres sériques ont accusé des modifications : les taux d'albumine chez les M et de glucose chez les F étaient en hausse, tandis que les niveaux de calcium, de globuline et de potassium accusaient une baisse à la fois chez les M et les F. Le poids des glandes salivaires avait augmenté, ce qui était dû chez les F, selon les résultats de l'examen histologique, à une hypertrophie des cellules acineuses de la glande salivaire mandibulaire. Ces effets ont également été observés aux doses de 16 et 32 mg/kg, la seule différence étant qu'ils étaient plus prononcés et se manifestaient chez les deux sexes. Un larmoiment, ainsi qu'une baisse du phosphore sérique, ont été observés chez les M à 16 mg/kg, et chez les M et F à 32 mg/kg.

a) Mg d'équivalents de galantamine base/kg de poids corporel.

Tableau 2.2 (suite) : Études de toxicité subchronique (à doses répétées) portant sur la galantamine

Espèce, âge n ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin., dose ^a (mg/kg/jour), durée	Résultats
Rat Âge : 6 sem. 15/sexe/gr. et 10/sexe/gr. étudiés pendant une période supplémentaire de 14 jours	p.o. (gavage) 0; 1,6; 8; 16; 32 12 mois	Après 12 mois d'administration, les résultats étaient très similaires à ceux observés après 6 mois. La toxicité était davantage mise en évidence par une augmentation de la mortalité, en particulier chez les F à 32 mg/kg. On n'a pas observé, chez ces animaux, de lésions morphologiques associées spécifiquement au médicament étudié. > 8 mg/kg = légère baisse des numérations leucocytaire et lymphocytaire. 8, 16 et 32 mg/kg = altérations histologiques dans les poumons (présence accrue de macrophages spumeux). La plupart des altérations ont été au moins partiellement réversibles après une période de rétablissement de quatre semaines. L'hypertrophie des cellules acineuses des glandes salivaires, survenue chez les deux sexes au cours de la période de 6 et 12 mois, n'était plus observable après la période de rétablissement.
Chien Âge : 15-19 sem. 3 M + 3 F 1 M + 1 F	p.o. (capsule) phase 1: 1,6→12,8 phase 2: 4→12 DMT et 14 jours	Aucun effet clinique n'a été observé chez les M et les F ayant reçu jusqu'à 8 mg/kg au cours de la phase 1. Pendant la phase 2, l'administration de 4,8 et 3,2 mg/kg a été associée à des tremblements de grande amplitude, de la toux et des épisodes isolés de vomissements, observés à la fois chez les M et les F. Doses de 9,6 mg/kg administrées de façon répétée (phase 2) = comportement anormal et perturbation de l'équilibre chez les M au cours des deux premiers jours d'administration seulement. Une vasodilatation, de la toux et des tremblements de grande amplitude ont été observés chez les deux sexes pendant toute la durée de la phase 2; de plus, des épisodes isolés de vomissements ont également été observés chez la F. Des signes cliniques similaires ont été observés à ce niveau posologique pendant la phase 1 (jours 12 et 15). Doses de 12,8 mg/kg administrées pendant la phase 1 (jour 11 seulement) = vasodilatation, tremblements de grande amplitude, toux et comportement anormal; on a constaté que la F présentait une pâleur généralisée et avait du mal à respirer. On a observé une myodégénérescence minime à légère de la paroi musculaire de la vessie et du duodénum chez les animaux de la phase 1, de même que dans la vessie et l'estomac des animaux pendant la phase 2.
Chien Âge : 18-24 sem. 3/sexe/gr.	p.o. (capsule) 0; 0,8; 3,2; 9,6 4 semaines	Tous les animaux ont survécu à l'étude. Aucun effet lié au traitement n'a été observé au niveau du poids corporel, de la consommation de nourriture, de l'examen ophtalmologique, des analyses hématologique, sérique et urinaire, du poids des organes ou de la pathologie macroscopique. 0,8 mg/kg = légère vasodilatation chez les deux sexes, le premier jour de l'administration seulement. 3,2 mg/kg = vasodilatation, tremblements de grande amplitude, léchage des babines, vomissements et toux chez les M et les F. Des fèces diarrhéiques/liquides et un comportement anormal sporadique ont été observés chez les F; la sévérité et la fréquence de ces signes cliniques ont diminué au cours des deux premières semaines de traitement, sauf pour la toux, qui persistait encore après 2 semaines. 9,6 mg/kg = mêmes réactions cliniques que celles observées chez les animaux recevant 3,2 mg/kg; persistance accrue pendant la durée du traitement, bien que la sévérité ait baissé au cours du traitement. Des signes cliniques plus graves, tels que perturbation de l'équilibre, comportement anormal, salivation excessive et respiration difficile, ont été observés pendant les premiers jours d'administration de la dose. Un halètement a été observé chez les chiens M à partir du jour 9. L'examen histologique a mis en évidence une myodégénérescence de la paroi musculaire de la vessie chez les M et les F recevant 3,2 et 9,6 mg/kg. On a constaté qu'un M recevant 9,6 mg/kg était atteint d'une inflammation chronique de la paroi musculaire de l'estomac. La sévérité des signes cliniques observés le premier jour de l'administration chez les chiens recevant 9,6 mg/kg a eu pour conséquence d'exclure l'administration d'une dose plus élevée dans le cadre des études de toxicité à plus long terme entreprises par la suite.

a) Mg d'équivalents de galantamine base/kg de poids corporel.

DMT : Dose maximale tolérée.

Tableau 2.2 (suite) : Études de toxicité subchronique (à doses répétées) portant sur la galantamine

Espèce, âge n ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin., dose ^a (mg/kg/jour), durée	Résultats
Chien Âge : 7-8 mois 1 ou 2/sexe/gr.	p.o. (capsule) 0; 0,8; 4; 8 4 semaines	Tous les animaux ont survécu à la période d'administration. Aucun effet sur le poids corporel, la consommation de nourriture, les résultats des examens auditif et oculaire, l'ÉCG ou les variables hématologique, sérologique et urinaire n'a été observé. Les modifications liées au traitement ont été limitées à des signes cliniques dénotant des effets sur le système nerveux central en raison d'une réponse pharmacologique exagérée, et des effets gastro-intestinaux. 0,8 mg/kg = pas d'effets toxiques. 4 mg/kg = salivation chez les deux sexes, hyperpnée chez les F et fèces glaireuses et/ou molles, ainsi que vomissements, chez l'un des sexes ou les deux. 8 mg/kg = mêmes effets que dans le groupe précédent (celui à 4 mg/kg); on a observé une ataxie, de la diarrhée, de l'hyperactivité et des tremblements chez les deux sexes, tandis que des vomissements (avec du produit apparent et/ou de la nourriture), des fèces sanglantes et une hyperpnée ont été constatés chez les M. L'examen histologique n'a pas révélé d'effets liés à la galantamine, sauf chez 1 M ayant reçu des doses de 8 mg/kg, qui a présenté une légère atrophie focale de la tunique musculaire de la vessie, caractérisée par une petite zone de fibres musculaires rétrécies.
Chien Âge : 7-9 mois 4/sexe/gr.	p.o. (capsule) 0; 1,6; 4; 8 6 mois et 12 mois	<p><u>Après 6 mois</u> : Aucune mortalité associée au traitement. Toutes les doses = signes cliniques observés allant de pair avec l'action pharmacologique exagérée de la galantamine (stimulation cholinergique, y compris ataxie, fasciculations, hyperactivité, larmolement, salivation, tremblements, incontinence urinaire et troubles gastro-intestinaux tels que vomissements et modifications fécales). Aucun effet n'a été observé au niveau de l'ÉCG, de la fréquence cardiaque, de l'examen hématologique ou de l'analyse urinaire, quelle que soit la dose. 1,6 mg/kg = aucun effet toxique. 4 mg/kg = baisse du calcium et du phosphore sériques chez les F. 8 mg/kg = réduction temporaire du gain pondéral chez les M, réduction des taux de calcium et de phosphore sériques chez les M et les F, et légère réduction du poids du foie chez les F. L'examen histologique a révélé une dégénérescence focale du muscle lisse de la vessie.</p> <p><u>Après 12 mois</u> : Effets similaires à ceux observés après 6 mois d'administration. Les examens macroscopique et histologique ont également mis en évidence une fausse gestation utérine et une hyperplasie endométriale associées à une augmentation du nombre de corps jaunes ovariens. 4 mg/kg = augmentation du poids de l'utérus chez une F. 8 mg/kg = augmentation du poids de l'utérus chez deux F. Tous les effets, à l'exception de ceux observés dans l'appareil reproducteur des F, ont été réversibles après une période de rétablissement d'un mois.</p>

a) Mg d'équivalents de galantamine base/kg de poids corporel.

Reproduction et tératologie

On n'a observé aucune altération de la fécondité chez des rats auxquels on avait administré des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour (7 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) durant une période de 14 jours (femelles) ou de 60 jours (mâles) avant l'accouplement.

Dans le cadre d'une étude sur la tératologie menée chez des rats, on a observé une légère augmentation de la fréquence d'anomalies du squelette à des doses de 8 mg/kg/jour (3 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) et de 16 mg/kg/jour, ces doses étant administrées à partir de 14 jours (femelles) ou de 60 jours (mâles) avant l'accouplement et durant la période d'organogenèse. Lors d'une étude au cours de laquelle on avait administré des doses de 8 et 16 mg/kg/jour à des rates gravides du début de l'organogenèse jusqu'au 21^e jour du post-partum, on a observé une diminution du poids des ratons, mais aucun effet défavorable sur d'autres paramètres de la croissance postnatale. Les doses responsables des effets décrits précédemment chez les rats étaient associées à une légère toxicité maternelle. On n'a observé aucune malformation majeure chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour. On n'a documenté aucun effet tératogène attribuable au médicament chez des lapins qui avaient reçu des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (32 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) durant la période d'organogenèse.

Une récapitulation des études sur la reproduction est présentée au tableau 2.3.

Tableau 2.3 : Études de la reproduction en présence de galantamine

Espèce Dose (mg/kg/jour) Voie Nombre/sexe	Paramètres évalués	Résultats/observations
FÉCONDITÉ ET CROISSANCE		
Rat 0, 2, 8, 16, 32 p.o. (gavage) témoins : 6 M + 6 F; 84 : 6 M + 12 F	<u>Mère</u> : signes cliniques, mortalité, poids corporel, consommation alimentaire, surveillance du cycle de fécondité, accouplement, surveillance de la mise bas, nécropsie. <u>Portée</u> : taille de la portée, malformations, signes cliniques et mortalité, poids corporel, nécropsie.	32 mg/kg = M et F prématurément sacrifiés après une administration de 10 jours, à la suite de signes cliniques graves, en particulier tremblements, hypo-activité, salivation et horripilation, ralentissement du gain pondéral, baisse de la consommation alimentaire, mort d'un M. 2 mg/kg = aucun effet toxique. 8 et 16 mg/kg = signes cliniques défavorables, en particulier tremblements, salivation consécutive à l'administration, gêne respiratoire et horripilation chez les M et F; ralentissement du gain pondéral et baisse de la consommation alimentaire; diminution de la taille de la portée; augmentation du temps d'accouplement à 16 mg/kg; impossibilité d'exclure, à cette posologie, un effet possible sur la fécondité (2/6 des F non gravides). Aucun effet apparent sur la portée dans l'un et l'autre de ces groupes.
Rat 0, 2, 8, 16 p.o. (gavage) 100 M + 100 F	Signes cliniques, mortalité, poids corporel, consommation alimentaire, surveillance du cycle œstral, accouplement, surveillance de la mise bas, nécropsie.	2 mg/kg = aucune toxicité chez l'adulte, aucun effet défavorable chez le raton. 8 mg/kg = toxicité chez l'adulte démontrée par des tremblements périodiques, d'une durée allant de 30 minutes à 4 heures après l'administration, et ralentissement du gain pondéral et baisse de la consommation alimentaire chez les M et F; aucun effet sur le nombre de cycles œstraux, la fécondité, la grossesse ou la mobilité des spermatozoïdes, la morphologie et la concentration des spermatozoïdes; augmentation de l'incidence de portées où l'on observe de légères anomalies du squelette (sternèbres anormales). 16 mg/kg = pendant toute la durée du traitement, tremblements périodiques, d'une durée allant de 30 minutes à 4 heures après l'administration d'une dose et salivation occasionnelle chez les deux sexes; respiration bruyante chez le M; réduction du poids corporel, ralentissement du gain pondéral et baisse de la consommation alimentaire; légère diminution du nombre des cycles œstraux précédant l'accouplement; aucun effet défavorable sur l'intervalle cohabitation-accouplement; aucun effet défavorable sur les indices de fécondité ou de copulation; l'analyse du sperme n'a révélé aucun effet; les nombres de corps jaunes, de nidations et de fœtus viables, ainsi que le poids des fœtus, étaient comparables d'un groupe à l'autre; légère hausse de l'incidence d'anomalies mineures du squelette (sternèbres anormales et présence d'une 14 ^e paire de côtes rudimentaire). Aucune anomalie grave n'a été observée, quelle que soit la dose. En général, on n'a observé aucun effet sur l'accouplement ou la fécondité, quelle que soit la dose. Aucun effet tératogène n'a été observé.
EFFETS TOXIQUES SUR LA CROISSANCE ET EFFETS PRÉNATALS ET POSTNATALS		
Lapin 1: 2→32 2: 32 p.o. (gavage) 3 F/3 F	Mortalité, signes cliniques et DMT, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie.	<u>Phase 1</u> : Aucune mortalité durant cette phase. Aucun effet défavorable n'a été observé avec 2, 4 et 8 mg/kg. Aucune anomalie clinique, à l'exception d'une absence, diminution ou liquidité des fèces observée chez une F avec 32 mg/kg. 16 et 32 mg/kg = légère réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire (un rétablissement du poids corporel et de la consommation alimentaire a été observé au cours des périodes de deux jours sans administration du médicament). <u>Phase 2</u> : Aucune mortalité ni aucun signe clinique n'ont été observés durant cette phase de l'étude. Une légère perte pondérale, ainsi qu'une baisse de la consommation alimentaire, se sont manifestées à partir du début de l'administration jusqu'au jour 5. Aucun sujet ne présentait d'anomalie à la nécropsie.

Tableau 2.3 (suite) : Études de reproduction en présence de galantamine

Espèce Dose (mg/kg/jour) Voie Nombre/sexe	Paramètres évalués	Résultats/observations
EFFETS TOXIQUES SUR LA CROISSANCE ET EFFETS PRÉNATALS ET POSTNATALS (suite)		
Lapin 4, 12, 24, 32 p.o. (gavage) 20 F (4 groupes)	<u>Mère</u> : mortalité et signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie, gravidité, nombre de corps jaunes, nombre et répartition des sites de nidation. <u>Fœtus</u> : anomalies externes, poids corporel, sexe.	<u>Étude 1</u> : Aucune mortalité (sauf 1 F qui a avorté le jour 20 de sa grossesse). 2 F à 12 et 24 mg/kg et 1 F à 32 mg/kg = diminution, ramollissement ou liquidité des fèces. Aucune incidence sur le gain pondéral, la consommation alimentaire, la nécropsie, les paramètres de la grossesse, la répartition sexuelle des fœtus. Aucune anomalie fœtale observée, quelle que soit la dose. <u>Étude 2</u> : Aucune mortalité liée au médicament étudié. 2 F à 48 mg/kg = tremblements. 1 F de chaque groupe = diminution des fèces. 40 et 48 mg/kg = ralentissement du gain pondéral et baisse de la consommation alimentaire. Aucune anomalie attribuable à la galantamine n'a été observée à la nécropsie, quelle que soit la dose.
Lapin 4, 12, 28, 40 p.o. (gavage) 20 F (4 groupes)	<u>Mère</u> : signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie, gravidité, nombre de corps jaunes, nombre et répartition des sites de nidation, nombre de fœtus viables. <u>Fœtus</u> : anomalies externes/internes et squelettiques, poids corporel, sexe.	Aucune mortalité [sauf 1 F, du groupe recevant 40 mg/kg, qui a été prématurément sacrifiée en raison de signes cliniques anormaux observés le premier jour de l'administration (tremblements, respiration bruyante et rapide, convulsions et pupilles contractées)]. Ce sujet a été remplacé par une autre F. 4 et 12 mg/kg = aucun effet défavorable. 28 mg/kg = toxicité maternelle démontrée par des tremblements du jour 1 au jour 6 de l'administration. 40 mg/kg = toutes les F manifestaient de l'agressivité, un piétinement excessif des aliments, et des tremblements; perte pondérale et baisse de la consommation alimentaire. 28 mg/kg = perte pondérale et baisse de la consommation alimentaire. Aucun effet de la galantamine n'a été observé sur les paramètres de la grossesse et aucune anomalie n'a été détectée à la nécropsie des mères. Aucun effet sur le fœtus, quelle que soit la dose (répartition selon le sexe, poids du fœtus, nécropsie fœtale). Aucun effet tératogène n'a été observé.
Rat 2, 8, 16 p.o. (gavage) 25 F (3 groupes)	<u>Mère</u> : signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie, observations sur la mise bas, taille de la portée. <u>Génération F1 durant l'allaitement</u> : poids corporel selon le sexe, signes cliniques et malformations, nécropsie des rats sacrifiés, croissance durant l'allaitement. <u>Génération F1 après le sevrage</u> : observations cliniques, poids corporel, ophtalmoscopie, fonction auditive, épreuve d'apprentissage du labyrinthe, observations sur la maturation sexuelle, capacité reproductrice, nécropsie. <u>Femelles F2</u> : gravidité, nombre de corps jaunes, nombre et répartition des sites de nidation.	Aucune mortalité liée au médicament étudié. 2 mg/kg = aucun effet défavorable chez la mère ou sa portée. 8 mg/kg = toxicité maternelle caractérisée par un ralentissement du gain pondéral et une baisse de la consommation alimentaire. 16 mg/kg = tremblements, salivation consécutive à l'administration, diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. 8 et 16 mg/kg = diminution du poids des rats. Aucun effet de la galantamine sur la croissance après sevrage, sur l'accouplement ou sur la fécondité des sujets de la génération F1.

Mutagénicité

La galantamine a fait l'objet d'études destinées à révéler tout potentiel mutagène ponctuel ou génique, ainsi que toute tendance à causer des aberrations chromosomiques, au moyen d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. On a procédé de plus à des études de mutagénicité portant sur la norgalantamine, principale impureté du produit. Les résultats de ces études de mutagénicité indiquent que ni la galantamine ni la norgalantamine ne possèdent de potentiel mutagène.

Lors de l'évaluation de la galantamine, aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence par l'épreuve d'Ames *in vitro* de mutation réverse chez *S. typhimurium* ou *E. coli*, l'épreuve *in vitro* sur cellules de lymphome murin, l'épreuve *in vivo* du micronoyau sur cellules murines ou l'épreuve *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur des cellules ovariennes du hamster chinois.

Le tableau 2.4 expose en détail les résultats de ces études.

Tableau 2.4 : Études de mutagenicité portant sur la galantamine

Espèce/dose (mg/kg/jour)/voie	Paramètres évalués	Résultats/observations
<i>S. typhimurium</i> / 8, 40, 200, 1 000, 5 000 µg/boîte <i>in vitro</i>	Épreuve d'Ames de mutation réverse bactérienne (avec et sans S-9) (test d'Ames)	Aucune augmentation biologiquement significative de colonies révertantes n'a été décelée, ce qui démontre que la galantamine ne provoque pas d'effets mutagènes chez <i>Salmonella typhimurium</i> dans le test d'Ames.
<i>S. typhimurium</i> / 40, 120, 400, 1 200, 4 000 µg/boîte <i>in vitro</i>	Épreuve d'Ames de mutation réverse bactérienne (avec et sans S-9) (test d'Ames)	La galantamine ne provoque pas d'effets mutagènes au test d'Ames, en présence ou non de la fraction microsomique S-9 de foie de rat.
<i>E. Coli</i> / 6,4; 32, 160, 960 et 4 000 µg/boîte <i>in vitro</i>	Méthode par incorporation directe d'Ames avec et sans S-9.	Aucune augmentation biologiquement significative de colonies révertantes n'a été décelée, en présence ou non du système d'activation métabolique (S-9) du foie de rat, jusqu'à la plus forte concentration étudiée (4 000 µg/boîte). On considère, dans les conditions de cette épreuve, que la galantamine ne provoque pas d'effets mutagènes.
Cellules de lymphome murin 200, 400, 1 250 et 4 000 µg/ml <i>in vitro</i>	Épreuve de mutation génique de cellules de mammifères (avec et sans activation métabolique S-9).	La galantamine n'a pas provoqué d'augmentation des mutations au locus de la thymidine kinase (TK-locus); la galantamine n'a pas démontré d'effet mutagène, en présence ou non d'activation par la fraction S-9, dans les conditions de cette épreuve.
Cellules ovariennes de hamster chinois -S9 : 80, 400, 800 +S9 : 400, 800, 4 000 <i>in vitro</i>	Épreuve d'aberrations chromosomiques avec et sans S-9.	Aucune augmentation des aberrations chromosomiques, en concentrations atteignant 4 000 µg/ml en présence d'activation métabolique, et 800 µg/ml en son absence.
Souris 6,4; 10; 16 mg/kg <i>in vivo</i> p. o. (gavage)	Épreuve du micronoyau sur cellules buccales murines; aberrations chromosomiques des érythrocytes polychromatophiles (EPC), des EPC micronucléés, des érythrocytes normochromes (ENC) et des ENC micronucléés.	Aucune augmentation du nombre des érythrocytes polychromatophiles micronucléés n'a été observée, ce qui démontre que la galantamine ne provoque pas d'effets clastogènes dans les conditions de cette épreuve.
<i>S. typhimurium</i> / <i>E. coli</i> 8, 40, 200, 1 000, 5 000 µg/boîte <i>in vitro</i>	Épreuve de mutation réverse d'Ames.	La norgalantamine n'a pas manifesté de potentiel mutagène, en présence ou non d'activation par la fraction S-9.
Cellules ovariennes de hamster chinois 50, 250, 500, 2 500, 5 000 µg/ml <i>in vitro</i>	Épreuve d'aberrations chromosomiques avec et sans S-9.	La norgalantamine n'a pas manifesté d'effet clastogène dans les conditions de cette épreuve.
Souris 20, 32, 50 mg/kg p.o. (gavage)	Épreuve du micronoyau sur cellules buccales murines en présence de norgalantamine; aberrations chromosomiques des érythrocytes polychromatophiles (EPC), des EPC micronucléés, des érythrocytes normochromes (ENC) et des ENC micronucléés.	Aucune augmentation du nombre des micronoyaux n'a été observée chez les groupes traités, ce qui démontre que la norgalantamine ne provoque pas d'effets clastogènes dans les conditions de cette épreuve.

Carcinogénicité

Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 24 mois menée sur des rats, on a observé une légère augmentation des adénocarcinomes de l'endomètre, après administration par voie orale de doses de 10 mg/kg/jour (quatre fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m², ou six fois la dose recommandée calculée d'après l'exposition [ASC]) et de 30 mg/kg/jour (12 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m², ou 19 fois la dose recommandée d'après l'ASC). On n'a observé aucune augmentation des transformations néoplasiques chez les femelles ayant reçu une dose de 2,5 mg/kg/jour (équivalente à la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m², ou deux fois la dose recommandée d'après l'ASC) ou chez les mâles ayant reçu des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, soit la plus forte dose étudiée (12 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m² et sur l'ASC).

La galantamine s'est avérée non carcinogène dans le cadre d'une étude de carcinogénicité d'une durée de six mois menée sur des souris transgéniques (dépourvues du gène p53) auxquelles on avait administré par voie orale des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, et dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 24 mois menée chez des souris mâles et femelles auxquelles on avait administré des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (2 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m² et équivalente à la dose recommandée d'après l'ASC).

RÉFÉRENCES

1. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 29-34.
2. Cummings JL, Mega M, Gray K, *et al.* The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
3. Dal-Bianco P, Wober C, Lind C, *et al.* Galantamine treatment in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1991; (Suppl.) 33:59-63.
4. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, *et al.* Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
5. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12:189-198.
6. Galasko D. An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997; Vol. 11, Suppl. 2.
7. Gauthier L, Gauthier S, McIntyre M, *et al.* Assessment of functioning and ADL. Résumés du Sixième Congrès de l'Association psychogériatrique internationale; p. 9, Berlin, septembre 1993.
8. Kewitz H, Wilcock G, Davis B. Galantamine in Alzheimer's disease. Dans : Giacobini & Becker (réd.), *Alzheimer's Disease: Therapeutic Strategies*. Birkhauser, 1994.
9. Kewitz H, Berzewski H, Rainer M, *et al.* Galantamine, a selective non-toxic acetylcholinesterase inhibitor is significantly superior over placebo in the treatment of SDAT. 19^e Congrès de l'International College of Neuropharmacology (Washington, 27 juin - 1^{er} juillet), Résumé p. 58-147, 1994.
10. McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
11. Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 393:165-170.

12. Rainer M, Mark T, Haushofer A. Galantamine hydrobromide in the treatment of senile dementia of the Alzheimer's type. Dans : Kewitz, Thomsen, Bickel (réd.), Pharmacological interventions on central cholinergic mechanisms in senile dementia (Alzheimer's Disease). W. Zuckschwerdt Verlag Munchen, 1989.
13. Rainer M, Mucke HAM, Janoch P, *et al.* Galantamine treatment in Alzheimer's disease: A preliminary evaluation of 58 patients. Présentation par affiches, Congrès international de neurologie, Vancouver, septembre 1993. Résumé dans le J can des sci neurolog 1993; 20 (Suppl 4):51.
14. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, *et al.* Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54:2261-2268.
15. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Amer J Psychiatry* 1984; 141:1356-1364.
16. Roman GC, Tatemichi TK, *et al.* Vascular dementia. Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.
17. Sweeney JE, Hohmann CF, Moran TH, *et al.* A long-acting cholinesterase inhibitor reverses spatial memory deficits in mice. *Pharmacology and Behavior* 1988; 31:141-147.
18. Sweeney JE, Bachmann ES, Coyle JT. Effects of different doses of galantamine, a long-acting acetylcholinesterase inhibitor, on memory in mice. *Psychopharmacology*, 1990; 102:191-200.
19. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, *et al.* A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54:2269-2276.
20. Tonkopp VD, Prozorovskii VB, Suslova IM. Interaction of reversible inhibitors with catalytic centres and allosteric site of cholinesterases. *Bull Exp Bio Med* 1976; 82:1180-1183.
21. Thomsen T, Bickel U, Fischer JP, *et al.* Galantamine hydrobromide in a long-term treatment of Alzheimer's disease. *Dementia* 1990; 1:46-51.
22. Thomsen T, Bickel U, Fischer JP, *et al.* Stereoselectivity of cholinesterase inhibition by galantamine and tolerance in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:603-605.
23. Thomsen T, Kewitz H. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by galantamine in vitro and in vivo. *Life Sci* 1990; 46:1553-1558.

24. Vincent GP, Pietrusiak N, Rumennik L, *et al.* The effects of galantamine, an acetylcholinesterase inhibitor, on learning and memory in mice and monkeys. *Neurosci Résumé* 1988; 14:58.
25. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 321:1-7.
26. Wilcock GK, Scott M, Pearsall T, *et al.* Galantamine and the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8:781-782.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrREMINYL* et PrREMINYL* ER
bromhydrate de galantamine**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de REMINYL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de REMINYL/REMINYL ER. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

REMINYL/REMINYL ER est utilisé dans le traitement des symptômes de phases légère à modérée de la maladie d'Alzheimer (un type de démence), une maladie qui altère le fonctionnement du cerveau. Parmi les symptômes de cette affection, on compte : la perte progressive de la mémoire, une confusion croissante et des changements comportementaux qui rendent l'accomplissement des activités de la vie quotidienne de plus en plus difficile.

Les effets de ce médicament :

Cet agent fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la cholinestérase ». Ces inhibiteurs sont utilisés pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée. On croit que la démence associée à la maladie d'Alzheimer est liée à un déficit en acétylcholine, une substance située dans le cerveau qui serait nécessaire pour assurer le bon fonctionnement du cerveau.

REMINYL/REMINYL ER accroît la quantité de cette substance dans le cerveau, améliorant ainsi la mémoire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous (ou la personne que vous aidez) avez déjà présenté une réaction allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux
- Si vous (ou la personne que vous aidez) avez déjà eu une réaction allergique à un médicament de type semblable
- Si vous (ou la personne que vous aidez) êtes un enfant de moins de 18 ans
- Si vous (ou la personne que vous aidez) n'avez pas reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer.

L'ingrédient médicamenteux est :
bromhydrate de galantamine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés REMINYL : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, silice anhydre colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose, propylène glycol, talc et dioxyde de titane. Le comprimé à 4 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. Le comprimé à 8 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge. Le comprimé à 12 mg contient également de l'oxyde de fer rouge et du FD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium au jaune orangé S).

Capsules à libération prolongée REMINYL ER : gélatine, phtalate de diéthyle, éthylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et sphères de sucre (sucrose et amidon). La capsule à 16 mg contient également de l'oxyde de fer rouge. La capsule à 24 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 4 mg, 8 mg, 12 mg.

Capsules à libération prolongée : 8 mg, 16 mg, 24 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser REMINYL/REMINYL ER, il est important d'informer votre médecin ou pharmacien si vous avez l'un des problèmes ou conditions suivants :

- troubles cardiaques
- ulcère gastrique ou antécédents d'ulcère
- douleur abdominale aiguë
- certains troubles du système nerveux (p. ex. épilepsie)
- maladies respiratoires qui entravent la respiration (p. ex. asthme)
- opération récente à l'intestin ou à la vessie, ou difficulté à uriner
- risque accru de développer des ulcères (p. ex. si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des doses élevées d'acide acétylsalicylique (AAS [Aspirin®])
- problèmes du foie ou des reins
- grossesse ou grossesse possible
- allaitement
- opération prévue sous anesthésie générale (médicament qui endort)
- prise d'autres médicaments, y compris les médicaments sous ordonnance ou en vente libre, plantes médicinales ou remèdes naturels.

Si l'une ou l'autre de ces conditions se présentent avant de commencer le traitement, ne manquez pas d'en parler au médecin.

Comme la maladie d'Alzheimer elle-même, REMINYL/REMINYL ER peut affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Il faudrait par conséquent discuter de cette question avec le médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez le médecin, l'infirmière ou le pharmacien de tout autre médicament que vous prenez (sous ordonnance, en vente libre, plantes médicinales ou remède naturel), étant donné que la prise de certains médicaments en même temps peut avoir des effets nocifs.

Informez le médecin en cas de prise de médicaments tels que :

- médicaments contre la diarrhée, la maladie de Parkinson ou des spasmes des voies respiratoires
- médicaments destinés au traitement de certains troubles cardiaques, comme la digoxine
- certains médicaments contre la dépression, comme la paroxétine
- le kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections dues aux champignons.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

REMINYL/REMINYL ER doit initialement être administré à faible dose, après quoi on augmentera progressivement celle-ci jusqu'à ce qu'on atteigne la dose optimale selon la réponse au traitement. Les comprimés REMINYL devraient être pris deux fois par jour, de préférence avec les repas du matin et du soir. Les capsules à libération prolongée REMINYL ER devraient être prises une fois par jour, le matin, de préférence avec des aliments. On doit s'assurer de boire une grande quantité de liquides pendant le traitement afin de rester bien hydraté.

RAPPELEZ-VOUS : Ce médicament a été prescrit pour une seule personne. Seul le médecin du patient peut le lui prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Ce médicament pourrait leur faire du mal même si elles ont des symptômes du même type.

Surdose :

Si vous avez pris (ou administré) plus de médicament que ce qui a été prescrit, contactez immédiatement votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre

antipoison le plus proche, même si aucun symptôme n'est ressenti.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de REMINYL/REMINYL ER, ne vous inquiétez pas. Attendez et prenez (ou administrez) la prochaine dose à l'heure normale. NE PRENEZ PAS deux doses à la fois.

Si le traitement par REMINYL/REMINYL ER est interrompu pendant une période de quelques jours ou plus, ne recommencez PAS le traitement avant d'avoir communiqué avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si des effets secondaires se manifestent, c'est généralement vers le début du traitement ou lorsqu'on augmente la posologie. La plupart de ces effets ont tendance à disparaître progressivement à mesure que l'organisme s'adapte au traitement; les nausées (envie de vomir) et les vomissements, par exemple, disparaissent généralement après quelques jours. Cependant, il faudrait parler au médecin de tous les effets secondaires éprouvés, surtout s'ils persistent.

Parmi les autres effets secondaires susceptibles de survenir, on peut citer les suivants :

- douleurs abdominales, diarrhée, indigestion, diminution de l'appétit
- difficulté à avaler
- saignements au niveau de l'appareil digestif
- perte de poids
- faible taux de potassium sanguin
- hypotension
- déshydratation (parfois grave)
- troubles du comportement (telles agitation, agressivité et hallucinations)
- faiblesse
- fièvre
- malaise
- crampes dans les jambes
- fourmillements dans les mains ou les pieds
- tintements d'oreilles
- maux de tête
- étourdissements
- fatigue, somnolence ou insomnie
- confusion
- écoulement nasal
- infection des voies urinaires
- chutes entraînant parfois des blessures
- évanouissements et flutters du cœur
- tremblement
- trouble du rythme cardiaque
- ralentissement des battements du cœur

- crise cardiaque
- accident vasculaire cérébral
- autres effets secondaires décrits ci-après.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets		Obtenez immédiatement de l'assistance médicale		Cessez de prendre le médicament et téléphonez au médecin ou au pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu courants	Rythme cardiaque irrégulier		✓	
	Douleur ou resserrement de la poitrine		✓	
	Crises convulsives		✓	
	Apparition soudaine de faiblesse ou d'engourdissement du visage, des bras ou des jambes (surtout d'un seul côté), d'empatement de la parole ou de problèmes de vision		✓	
Rares	Symptômes de réaction allergique, tels qu'éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue		✓	
	Pensées suicidaires ou autodestructrices		✓	
Très rares	Sang dans les selles, selles noires poisseuses, ou vomissements de sang		✓	

Si vous aidez une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer et qu'elle présente des symptômes nouveaux, vous devriez en discuter avec son médecin.

En cas d'apparition de symptômes décrits dans cette section ou de symptômes que vous ne comprenez pas ou qui vous inquiètent, contactez le médecin immédiatement. Si vous constatez des effets indésirables sévères, arrêtez le médicament et communiquez immédiatement avec le médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de REMINYL/ REMINYL ER, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comme tout autre médicament, REMINYL/REMINYL ER doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Ce médicament doit être gardé dans un endroit sec et frais (entre 15 et 30 °C).

Les médicaments ne peuvent être conservés que pendant une période limitée. Par conséquent, n'utilisez pas REMINYL/ REMINYL ER après la date (mois et année) figurant à côté de la mention « EXP », même si le produit a été conservé de façon appropriée. Il faut toujours rapporter tout médicament périmé au pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Par téléphone sans frais : 866 234-2345
Par télécopieur sans frais : 866 678-6789
Par internet : www.santecanada.gc.ca/medeffet
Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :
Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité
des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des
aliments
Santé Canada
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance n'offre aucun service de consultation médicale.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen-ortho.com>

ou en communiquant avec le promoteur,

Janssen-Ortho Inc.

au : 1 800 567-3331.

Ce dépliant a été préparé par :

Janssen-Ortho Inc.

Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : juillet 2008

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence