

**1. DENOMINATION : REMINYL® 4 mg, comprimé pelliculé ; REMINYL® 8 mg, comprimé pelliculé ; REMINYL® 12 mg, comprimé pelliculé. 2. COMPOSITION QUALITATIVE et QUANTITATIVE : REMINYL® 4 mg, comprimé pelliculé :** Galantamine 4 mg sous forme de bromhydrate de galantamine pour un comprimé pelliculé. Pour les excipients, voir 6.1. **REMINYL® 8 mg, comprimé pelliculé :** Galantamine 8 mg sous forme de bromhydrate de galantamine pour un comprimé pelliculé. Pour les excipients, voir 6.1. **REMINYL® 12 mg, comprimé pelliculé :** Galantamine 12 mg sous forme de bromhydrate de galantamine pour un comprimé pelliculé. Pour les excipients, voir 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculé. REMINYL® 4 mg, comprimé pelliculé : comprimés blanc-cassés, ronds, biconvexes, portant l'inscription « JANSSSEN » sur une face et « G4 » sur l'autre face. REMINYL® 8 mg, comprimé pelliculé : comprimés roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription « JANSSSEN » sur une face et « G8 » sur l'autre face. REMINYL® 12 mg, comprimé pelliculé : comprimés brun-orangés, ronds, biconvexes, portant l'inscription « JANSSSEN » sur une face et « G12 » sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES : 4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. **4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Adulte/sujet âgé : Administration :** La galantamine doit être administrée deux fois par jour, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner. Un apport liquidien adéquat est nécessaire pendant le traitement (cf. 4.8. Effets indésirables). **Avant instauration du traitement :** Le diagnostic de démence de type Alzheimer probable doit être adéquatement confirmé conformément aux critères cliniques en vigueur (cf. 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi). **Posologie initiale :** - La posologie initiale recommandée est de 8 mg/jour (4 mg 2 fois par jour) pendant 4 semaines. **Posologie d'entretien :** - La posologie d'entretien initiale est de 16 mg/jour (8 mg 2 fois par jour) et les patients doivent être maintenus à cette posologie pendant au moins 4 semaines. Une augmentation jusqu'à la posologie d'entretien de 24 mg/jour (12 mg 2 fois par jour) sera envisagée sur une base individuelle après un bilan approprié incluant une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance. - Chez les patients ne montrant pas d'augmentation de la réponse clinique à la posologie de 24 mg/jour ou présentant des signes d'intolérance à 24 mg/jour, une réduction de la posologie à 16 mg/jour devra être envisagée. - **La tolérance et la posologie de la galantamine doivent être ré-évaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la galantamine et la tolérance du patient au traitement doivent être ré-évalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la galantamine. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il n'y a plus de preuve de l'effet thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. - Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique existe pour le patient. De ce fait, le bénéfice clinique doit être réévalué à intervalles réguliers. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsque l'effet thérapeutique n'est plus présent.** - Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt brusque du traitement (par exemple, en vue d'une intervention chirurgicale). **Enfant :** L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez l'enfant. **Insuffisance hépatique et rénale :** Les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent augmenter en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, sur la base d'un modèle pharmacocinétique, il est recommandé d'instaurer le traitement à la posologie de 4 mg une fois par jour, de préférence le matin, et ce pendant au moins 1 semaine. Le traitement doit être ensuite poursuivi à la posologie de 4 mg 2 fois par jour pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 8 mg 2 fois par jour. En cas d'insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh > 9), l'utilisation de la galantamine est contre-indiquée (cf. 4.3. Contre-Indications). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance à la créatinine supérieure à 9 ml/min. L'utilisation de la galantamine est contre-indiquée (cf. 4.3. Contre-Indications) en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min). **Traitements associés :** Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole), une réduction de la posologie peut être envisagée (cf. Rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **4.3. CONTRE-INDICATIONS :** - La galantamine ne doit pas être administrée en cas d'hypersensibilité connue au bromhydrate de galantamine ou à l'un des excipients du produit. - En l'absence de données sur l'utilisation de la galantamine dans l'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) et dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min), la galantamine est contre-indiquée chez ces patients. La galantamine est contre-indiquée chez les patients présentant à la fois une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale significatives. **4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** La galantamine est indiquée dans le traitement des patients atteints de formes légères à modérément sévères de démence de type Alzheimer. Le bénéfice de la galantamine n'a pas été démontré chez les patients présentant d'autres types de démences ou d'autres types de troubles cognitifs. Dans deux études cliniques d'une durée de 2 ans réalisées chez des patients présentant des troubles cognitifs légers (troubles légers de la mémoire ne remplissant pas les critères d'une maladie d'Alzheimer), la galantamine n'a pas démontré de bénéfice dans le ralentissement du déclin cognitif ou dans la diminution du taux de conversion vers la démence. Le taux de mortalité a été significativement plus élevé que celui du groupe placebo, 14/1026 patients (1,4%) traités par la galantamine et 3/1022 (0,3%) patients traités par le placebo. Les décès ont été dus à des causes diverses. Environ la moitié des décès du groupe galantamine semble résulter de causes cardiovasculaires diverses (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite). La pertinence clinique de ces observations pour le traitement des patients présentant une maladie d'Alzheimer n'est pas connue. Dans la maladie d'Alzheimer, des études contrôlées versus placebo d'une durée de seulement 6 mois ont été réalisées. Dans ces études, aucune augmentation de la mortalité n'est apparue dans les groupes galantamine. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer doit être établi selon les critères en

vigueur par un médecin ayant l'expérience de cette maladie. Le traitement par la galantamine doit être supervisé par un médecin et ne doit être instauré que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Les patients présentant une maladie d'Alzheimer perdent du poids. Les traitements par les inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la galantamine, ont été associés à une perte de poids chez ces patients. Au cours du traitement, le poids du patient doit être surveillé. Comme avec les autres cholinomimétiques, la galantamine sera administrée avec précaution dans les cas suivants : - **Affections cardio-vasculaires :** du fait de leur mécanisme d'action, les cholinomimétiques peuvent avoir un effet vagotonique sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Cet effet peut être particulièrement marqué chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal ou un autre trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire ou recevant un traitement concomitant par des médicaments ralentissant significativement la fréquence cardiaque, tels la digoxine et les bêtabloquants **ou chez les patients avec des troubles électrolytiques non corrigés** (par exemple, hyperkaliémie, hypokaliémie). La prudence est nécessaire en cas d'administration de galantamine à des patients présentant des pathologies cardiovasculaires, par exemple, période immédiatement post-infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire de survenue récente, bloc auriculo-ventriculaire de second degré ou d'un degré supérieur, angor instable ou insuffisance cardiaque congestive, en particulier NYHA groupe III-IV. Dans une analyse poolée d'études contrôlées versus placebo chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer traités par galantamine, une augmentation de l'incidence de certains événements indésirables cardiovasculaires a été observée (c.f. 4.8. Effets indésirables). **Affections gastro-intestinales :** un suivi clinique des symptômes sera réalisé chez les patients présentant un risque de survenue d'ulcère peptique, en cas par exemple d'antécédents de maladie ulcéreuse ou de prédisposition à la survenue de cette maladie. L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez les patients ayant une obstruction gastro-intestinale ou ayant récemment subi une intervention chirurgicale au niveau gastro-intestinal. - **Affections neurologiques :** les cholinomimétiques sont décrits comme pouvant entraîner potentiellement des crises convulsives généralisées. Toutefois, les convulsions peuvent également être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des convulsions avec la galantamine comparée au placebo. Dans de rares cas, une augmentation de l'activité cholinergique peut aggraver des symptômes extrapyramidaux. Dans une analyse poolée d'études contrôlées versus placebo chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer traités par galantamine, des événements indésirables cérébrovasculaires ont été peu fréquemment observés (c.f. 4.8. Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de galantamine à des patients présentant une pathologie cérébrovasculaire. - **Affections bronchopulmonaires :** les cholinomimétiques doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme sévère ou de maladie bronchopulmonaire obstructive ou infections pulmonaires en cours (par exemple, pneumonie). - **Troubles génito-urinaires :** l'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez les patients présentant une rétention urinaire ou ayant subi récemment une intervention chirurgicale au niveau de la vessie. - **Anesthésie :** la galantamine, en tant que cholinomimétique, est susceptible d'exacerber la relaxation musculaire de type succinylcholine au cours de l'anesthésie. **Comprimés dosés à 12 mg :** La présence de *Jaune orangé S laque aluminium (E110)* peut entraîner un risque de réaction allergique. **Comprimés (tous dosages) :** En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase de Lapp. **4.5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Interactions pharmacodynamiques :** Du fait de son mécanisme d'action, la galantamine ne doit pas être administrée simultanément avec d'autres agents cholinomimétiques. La galantamine antagonise les effets des médicaments anticholinergiques. Comme pour tout cholinomimétique, une interaction pharmacodynamique est possible avec les médicaments qui ralentissent significativement la fréquence cardiaque (par exemple, la digoxine et les bêtabloquants). La galantamine, en tant que cholinomimétique, est susceptible d'exacerber la relaxation musculaire de type succinylcholine au cours de l'anesthésie. **Interactions pharmacocinétiques :** L'élimination de la galantamine s'effectue selon plusieurs voies métaboliques ainsi que par excréation rénale. L'administration avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la galantamine mais ne modifie pas l'importance de son absorption. Il est recommandé de prendre la galantamine avec de la nourriture afin de minimiser les effets indésirables de type cholinergique. **Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de la galantamine :** Des études cliniques d'interaction ont montré une augmentation de la biodisponibilité de la galantamine d'environ 40 % en cas de co-administration avec la paroxétine (inhibiteur puissant du CYP2D6) et de 30 % et 12% lors de co-administration avec le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4). De ce fait, au cours de l'instauration du traitement, en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple, quinidine, paroxétine, fluoxétine ou fluvoxamine) ou du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ritonavir), les patients peuvent présenter une augmentation de l'incidence des effets de type cholinergique, principalement nausées et vomissements. Dans ce cas, en fonction de la tolérance, une réduction de la posologie d'entretien de la galantamine peut être envisagée (cf. 4.2. Posologie et Mode d'administration). **Effets de la galantamine sur le métabolisme d'autres médicaments :** Aux doses thérapeutiques de 12 mg 2 fois par jour, la galantamine n'a pas d'effet sur la cinétique de la digoxine et de la warfarine (se reporter également aux interactions pharmacodynamiques). **4.6. GROSSESSE et ALLAITEMENT : Grossesse :** Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'exposition à la galantamine pendant la grossesse. Les études réalisées chez l'animal montrent un léger retard au développement des fœtus et des nouveau-nés (cf. 5.3. Données précliniques). La prudence s'impose en cas de prescription chez la femme enceinte. **Allaitement :** L'excrétion de la galantamine dans le lait maternel n'est pas documentée, il n'existe pas d'études cliniques chez la femme allaitant. En conséquence, les femmes traitées par la galantamine ne doivent pas allaiter. **4.7. EFFETS SUR LA CAPACITE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** La galantamine peut induire des sensations de

vertiges et une somnolence qui peuvent altérer l'aptitude des conducteurs automobiles ou des utilisateurs de machine, en particulier pendant les premières semaines suivant l'instauration du traitement. **4.8. EFFETS INDESIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours des essais cliniques (incidence  $\geq 5\%$  et 2 fois la fréquence sous placebo) ont été : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, fatigue, sensation de vertiges, céphalée, somnolence et perte de poids. Une susceptibilité plus importante aux nausées, aux vomissements et à l'anorexie a été observée chez les femmes. Les autres effets indésirables fréquents observés au cours des essais cliniques (incidence  $\geq 5\%$  et  $\geq$  placebo) ont été : confusion, **dépression**, chute, blessure, insomnie, rhinite et infection urinaire. La majorité des effets indésirables sont survenus pendant la période d'adaptation posologique. Les nausées et vomissements, effets indésirables les plus fréquents, ont dans la plupart des cas duré moins d'une semaine et la majorité des patients n'ont présenté qu'un épisode. La prescription d'antiémétiques et un apport liquidien adéquat peuvent être utiles dans ces cas.

**Effets évènements indésirables observés au cours des essais cliniques et après commercialisation.**

Système-organe	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares
Infections et infestations		Rhinite Infections du tractus urinaire			
Anomalies sanguines				Hypokaliémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie Perte de poids		Déshydratation (pouvant occasionner une insuffisance rénale et une défaillance rénale) Hypokaliémie	
Troubles psychiatriques		Confusion Dépression (très rarement associée à une tendance suicidaire) Insomnie		Agitation Agressivité Hallucinations	
Troubles du système nerveux		Somnolence Syncope Tremblements Vertiges	Paresthésie	Syncope Convulsions	Tremblements Aggravation des symptômes extrapyramidaux
Troubles auriculaires et de l'oreille interne			Acouphènes		
Troubles cardiovasculaires cardiaques			Fibrillation auriculaire Infarctus du myocarde Ischémie myocardique Palpitations	Bradycardie sévère (sévère)	Hypotension Bloc auriculo-ventriculaire
Troubles vasculaires			Accident cérébrovasculaire Accident ischémique transitoire		Hypotension
Troubles gastro-intestinaux	Nausées Vomissements	Diarrhée Douleurs Abdominales Dyspepsie			Dysphagie Hémorragie gastro-intestinale
Peau et tissu sous-cutané				Rash cutané	Hypersudation
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Crampes au niveau des jambes		
Troubles rénaux et urinaires		Infections du tractus urinaire			Déshydratation
Manifestations générales et réactions au site d'administration		Asthénie Céphalée Fatigue Fièvre Malaise			
Accidents, intoxications et complications des actes		Chute Blessures			
Autres		Perte de poids			

Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquents ( $>1/10$ ), fréquents ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), peu fréquents ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), rares ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) et très rares ( $<1/10000$ ). Certains de ces effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés cholinomimétiques de la galantamine ou, dans certains cas, ils peuvent être la manifestation ou l'aggravation du processus

pathologique sous-jacent fréquent dans la population de sujets âgés. **4.9. SURDOSAGE** : **Symptômes** : Il est prévisible que les signes et symptômes d'un surdosage massif en galantamine soient similaires à ceux observés lors de surdosage avec d'autres cholinomimétiques. Ces effets concernent généralement le système nerveux central, le système nerveux parasympathique et la jonction neuro-musculaire. En plus de faiblesse musculaire ou de fasciculations, certains signes ou la totalité des signes d'une crise cholinergique peuvent apparaître : nausées sévères, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmolement, perte d'urines, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, collapsus et convulsions. Une faiblesse musculaire croissante avec hypersécrétions trachéales et bronchospasme peut conduire à une atteinte des voies aériennes supérieures pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Après la commercialisation, un cas de bradycardie, prolongation du QT, tachycardie ventriculaire et torsade de pointes accompagnés d'une perte brève de connaissance, a été rapportée après ingestion accidentelle en une journée de 8 comprimés de 4 mg (32 mg). **Traitement** : Comme pour tout surdosage, des mesures d'ordre général doivent être mises en place. Dans les cas graves, des anticholinergiques tels que l'atropine peuvent être utilisés comme antidote des effets cholinomimétiques. Une dose initiale de 0,5 à 1,0 mg d'atropine par voie intraveineuse est recommandée, des doses supplémentaires seront administrées en fonction de la réponse clinique. Les stratégies de prises en charge d'un surdosage étant en continue évolution, il est préconisé de contacter un centre antipoison pour prendre connaissance des dernières recommandations en la matière. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : Groupe pharmaco-thérapeutique : Médicaments Anti-démence ; code ATC : N06DA04. La galantamine, alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, la galantamine potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur. Par conséquent, une augmentation de l'activité du système cholinergique associée à une amélioration des fonctions cognitives peut être obtenue chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer. **Essais cliniques** : Dans les essais cliniques, contrôlés *versus* placebo, d'une durée de 5 à 6 mois, l'efficacité clinique de la galantamine a été démontrée pour des posologies de 16, 24 et 32 mg/jour. Parmi ces doses, les doses de 16 et 24 mg/jour ont été considérées comme présentant le meilleur rapport bénéfice/risque et ont été retenues comme les posologies d'entretien recommandées. L'efficacité clinique de la galantamine a été démontrée à l'aide d'outils d'évaluation portant sur les 3 principaux groupes de symptômes de la maladie et d'une échelle globale : échelle ADAS-Cog (mesure de la performance cognitive), échelles DAD et ADCS-ADL-Inventory (mesures des activités de base et des activités instrumentales de la vie quotidienne), Inventaire Neuropsychiatrique (NPI, échelle de mesure des troubles du comportement) et échelle CIBIC-plus (évaluation globale par un médecin indépendant, basée sur un entretien clinique avec le patient et la personne aidante).

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

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

†Test Cohen-Mantel-Haenszel (CMH) différence versus placebo

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

Les résultats d'une étude de 26 semaines en double-aveugle contrôlée *versus* placebo réalisée chez des patients avec une démence vasculaire et chez des patients avec une maladie d'Alzheimer et des lésions cérébro-vasculaires concomitantes («démence mixte») indiquent que l'effet symptomatique de la galantamine se maintient chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et d'une pathologie cérébro-vasculaire concomitante (c.f. 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi, Affections neurologiques). Une analyse post-hoc de sous-groupes, montre qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans le sous-groupe des patients atteints de démence vasculaire. Dans une deuxième étude de 26 semaines contrôlée *versus* placebo chez des patients avec une démence vasculaire probable, aucun bénéfice clinique du traitement par galantamine n'a été démontré. **5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : La galantamine est un composé basique

avec une constante d'ionisation (pKa = 8,2). La galantamine est légèrement lipophile et a un coefficient de partage (Log P) de 1,09 entre le n-octanol/solution tampon (pH = 12). L'hydrosolubilité (pH = 6) est de 31 mg/ml. La galantamine a 3 centres chiraux, la forme S, R, S est la forme naturelle. La galantamine est partiellement métabolisée par divers cytochromes, principalement par le CYP2D6 et le CYP3A4. Certains des métabolites formés au cours du métabolisme de la galantamine se sont révélés actifs *in vitro* mais sans impact significatif *in vivo*. **Caractéristiques générales de la galantamine :** *Absorption* : L'absorption est rapide, le  $t_{max}$  est atteint en environ 1 heure avec les comprimés et la solution buvable. La biodisponibilité absolue de la galantamine est élevée, 88,5 ± 5,4 %. La présence de nourriture retarde l'absorption et réduit le Cmax d'environ 25 % sans affecter l'importance de l'absorption (AUC). *Distribution* : Le volume moyen de distribution est de 175 L. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, 18 %. *Métabolisme* : Jusqu'à 75 % de la dose administrée est éliminée sous forme de métabolites. Les études *in vitro* montrent que le CYP2D6 est impliqué dans la formation de la O-desméthylgalantamine et le CYP3A4 dans la formation du N-oxyde-galantamine. Les niveaux d'excrétion de la radioactivité totale dans les urines et les fèces ne diffèrent pas entre métaboliseurs lents et métaboliseurs rapides. Dans le plasma des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides, la galantamine inchangée et son dérivé glycuronné représentent la presque totalité de la radioactivité. Aucun des métabolites actifs de la galantamine (norgalantamine, O-desméthylgalantamine et O-desméthyl-norgalantamine) n'a été détecté sous forme non conjuguée dans le plasma des métaboliseurs lents et rapides après administration à dose unique. Après administration répétée, la norgalantamine est détectable dans le plasma des patients, mais ne représente pas plus de 10 % des taux plasmatiques de galantamine. Les études *in vitro* indiquent que le potentiel d'inhibition de la galantamine sur les principaux sous-types de CYP450 humains est très faible. *Élimination* : Les concentrations plasmatiques de galantamine diminuent de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 7-8 h chez le volontaire sain. Dans la population-cible, l'analyse pharmacocinétique de population fait apparaître une clairance orale d'environ 200 ml/min avec une variabilité interindividuelle de 30 %. Sept jours après administration d'une dose unique de 4 mg de  $^3H$ -galantamine, 90-97 % de la radioactivité sont retrouvés dans l'urine, et 2,2 - 6,3 % dans les fèces. Après perfusion IV ou administration orale, 18-22 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines sur 24 heures, avec une clairance rénale de 68,4 ± 22,0 ml/min, représentant 20-25 % de la clairance plasmatique totale. *Dose-proportionnalité* : Après administrations orales répétées à la dose de 12 et 16 mg 2 fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes à la vallée et au pic fluctuent entre 29-97 ng/ml et 42-137 ng/ml. La pharmacocinétique de la galantamine est linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 4-16 mg 2 fois par jour. Chez les patients traités par 12 ou 16 mg 2 fois par jour, aucune accumulation de galantamine n'a été observée entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois. **Caractéristiques des patients** : Les données obtenues au cours des essais cliniques indiquent que les concentrations plasmatiques de galantamine sont 30-40 % plus élevées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les volontaires sains jeunes. Les données de la pharmacocinétique de population montrent que chez la femme la clairance est 20% plus basse que chez l'homme. Il n'a pas été observé d'effet majeur *per se* de l'âge ou de la race sur la clairance de la galantamine. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, la clairance de la galantamine est d'environ 25 % plus basse que celle observée chez les métaboliseurs rapides, mais aucune distribution bimodale n'est observée dans la population étudiée. Par conséquent, le statut métabolique du patient est considéré sans influence cliniquement significative dans l'ensemble de la population. Dans l'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh de 5-6), la pharmacocinétique de la galantamine est comparable à celle du sujet sain. L'AUC et la demi-vie de la galantamine sont augmentées d'environ 30% (cf. Posologie et mode d'administration) chez le patient présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7-9). Chez l'insuffisant rénal, l'élimination de la galantamine diminue avec la diminution de la clairance à la créatinine. Comparées aux patients présentant une maladie d'Alzheimer, les concentrations plasmatiques au pic et à la vallée ne sont pas augmentées pour des clairances à la créatinine ≥ 9 ml/min. En conséquence, il n'est pas attendu d'augmentation des effets indésirables et une adaptation posologique n'est pas nécessaire (cf. 4.2. Posologie et Mode d'administration). **Pharmacocinétique/Pharmacodynamie** : Aucune corrélation apparente entre les concentrations plasmatiques moyennes et les paramètres d'efficacité (modifications sur l'ADAS-Cog11 et CIBIC-plus à 6 mois) n'a été observée dans les études de Phase III portant sur de larges effectifs à la posologie de 12 à 16 mg 2 fois par jour. Ces résultats montrent que l'effet maximal peut être obtenu aux posologies étudiées. Les concentrations plasmatiques mesurées chez les patients ayant présenté une syncope sont du même ordre que celles mesurées chez les autres patients à la même dose. Il a été montré que la survenue de nausées était corrélée à des concentrations plasmatiques au pic plus élevées (cf. section 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES** : Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'espèce humaine en dehors de ceux attendus du fait des propriétés pharmacodynamiques de la galantamine. Ceci est basé sur les études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et de potentiel carcinogène. Les études de reproduction ont montré un léger retard de développement des rats et des lapins, à des doses inférieures au seuil de toxicité chez les femelles gravides. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1. LISTE DES EXCIPIENTS** : *Noyau du comprimé (commun aux 3 dosages)* : Silice colloïdale anhydre, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. *Pelliculage* : REMINYL® 4 mg, comprimé pelliculé : Hypromellose, propylène glycol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172). REMINYL® 8 mg, comprimé pelliculé : Hypromellose, propylène glycol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172). REMINYL® 12 mg, comprimé pelliculé : Hypromellose, propylène glycol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), laque aluminique de jaune orangé S (E110).

(PVC-PE-PVDC/Aluminium) de 14 comprimés. REMINYL® 12 mg, comprimé pelliculé : 56, 112 ou 168 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium) de 14 comprimés. **6.6. INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION ET LA MANIPULATION, ET L'ELIMINATION** : Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : JANSSEN CILAG - 1 Rue Camille Desmoulins - TSA 91003 - 92787 ISSY LES MOULINEAUX CEDEX 9. **8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : REMINYL® 4 mg, comprimé pelliculé : 355 366-2 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PE-PVDC/Aluminium). 357 017-5 : 56 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PE-PVDC/Aluminium). REMINYL® 8 mg, comprimé pelliculé : 355 367-9 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PE-PVDC/Aluminium). 355 368-5 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium). 563 157-3 : 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium). REMINYL® 12 mg, comprimé pelliculé : 355 369-1 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium) 562 844-7 : 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium) 562 845-3 : 168 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium). **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : 6 Octobre 2000. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 23 août 2005. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.