

# Reminyl

## NOM DU MÉDICAMENT

REMINYL (bromhydrate de galantamine) comprimés et solution orale

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

REMINYL comprimés contiennent du bromhydrate de galantamine, équivalent à 4,8 et 12 mg, respectivement, de galantamine base.

REMINYL solution orale contient du bromhydrate de galantamine, équivalent à 4 mg/ml de galantamine base. Pour les excipients, voir liste des excipients.

## FORME PHARMACEUTIQUE

### Comprimés pelliculés pour usage oral

- galantamine 4 mg: comprimés blanc cassé, circulaires, biconvexes, avec l'inscription "JANSSEN" sur une face et l'inscription "G4" sur l'autre face;
- galantamine 8 mg: comprimés roses, circulaires, biconvexes avec l'inscription "JANSSEN" sur une face et l'inscription "G8" sur l'autre face;
- galantamine 12 mg: comprimés orange-brun, circulaires, biconvexes, avec l'inscription "JANSSEN" sur une face et l'inscription "G12" sur l'autre face.

### Solution orale 4 mg/ml

Solution limpide, incolore.

## DONNÉES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

REMINYL est indiqué pour le traitement de la démence de type Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

### Posologie et mode d'administration

#### Adultes

REMINYL sera administré deux fois par jour, de préférence avec les repas du matin et du soir. Il faut s'assurer que le patient prend suffisamment de liquide au cours du traitement.

#### Dose initiale

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

#### Dose d'entretien

- La dose d'entretien initiale est de 16 mg/jour (8 mg deux fois par jour), et les patients seront maintenus à une dose de 16 mg/jour pendant au moins 4 semaines.
- Une augmentation jusqu'à la dose d'entretien maximale recommandée de 24 mg/jour (12 mg deux fois par jour) sera envisagée après une évaluation appropriée, comportant l'évaluation de l'avantage clinique et de la tolérance.
- Il n'y a pas d'effet de rebond après un arrêt brusque du traitement (p.ex. en préparation à une intervention chirurgicale).

#### Enfants

L'utilisation de REMINYL n'est pas recommandée chez l'enfant. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de REMINYL chez des patients pédiatriques.

#### Insuffisance hépatique et rénale

Les taux plasmatiques de galantamine peuvent être plus élevés chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, sur la base d'un modèle pharmacocinétique, le traitement peut être instauré à la dose de 4 mg une fois par jour, de préférence le matin, et ce pendant au moins une semaine. Après cela, les patients poursuivent à la dose de 4 mg deux fois par jour pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, les doses journalières ne doivent pas excéder 8 mg deux fois par jour.

L'utilisation de REMINYL est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave.

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

Comme on ne dispose pas de données à ce sujet, l'utilisation de REMINYL est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min).

#### Traitement concomitant

Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants des enzymes CYP2D6 ou CYP3A4, une réduction de la dose peut être envisagée (voir: Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

#### Contre-indications

REMINYL ne sera pas administré à des patients présentant une hypersensibilité connue au bromhydrate de galantamine ou à tout autre excipient utilisé dans les formulations.

#### Mises en garde et précautions particulières d'emploi

REMINYL est indiqué chez les patients atteints de démence légère à modérément sévère du type Alzheimer. Le bénéfice de REMINYL chez les patients souffrant d'autres types de démence ou d'autres types de troubles de la mémoire n'a pas été démontré.

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer perdant du poids. Le traitement par des inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la galantamine, a été associé à une perte de poids chez ces patients. Le poids des patients doit donc être surveillé pendant le traitement.

Comme c'est le cas pour les autres cholinomimétiques, REMINYL sera administré avec prudence dans les conditions suivantes:

**Risques cardio-vasculaires:** en raison de leur action pharmacologique, les cholinomimétiques peuvent avoir des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (p.ex. bradycardie). Ce risque est particulièrement important pour les patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ou d'autres troubles de conduction supraventriculaires, ou utilisant en même temps des médicaments qui réduisent significativement la fréquence cardiaque, comme la digoxine et les bêta-bloquants. Dans les études cliniques, l'utilisation de REMINYL a été associée à des cas de syncope et à de rares épisodes de bradycardie sévère.

**Risques gastro-intestinaux:** chez les patients présentant un risque augmenté de développer des ulcères gastro-duodénaux, p.ex. les patients qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou sont prédisposés à cette affection, y compris ceux qui reçoivent simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), il faut être attentif à l'apparition éventuelle de symptômes. Les études cliniques réalisées avec REMINYL n'ont toutefois montré aucune augmentation, par rapport au placebo, de l'incidence de l'ulcère gastro-duodénal ou des hémorragies gastro-intestinales. L'utilisation de REMINYL n'est pas recommandée chez les patients présentant une obstruction gastro-intestinale ou se rétablissant d'une intervention chirurgicale gastro-intestinale.

**Risques neurologiques:** Bien qu'on estime que les cholinomimétiques ont un certain potentiel pour provoquer des crises convulsives, l'activité convulsive peut néanmoins aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer.

**Risques pulmonaires:** en raison de leurs effets cholinomimétiques, les cholinomimétiques seront prescrits avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'asthme sévère ou de pneumopathie obstructive.

**Risques génito-urinaires:** l'utilisation de REMINYL n'est pas recommandée chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires ou se rétablissant d'une intervention chirurgicale sur la vessie.

#### Innocuité chez les sujets atteints de déficit cognitif léger (DCL)

REMINYL n'est pas indiqué chez les sujets atteints de déficit cognitif léger (DCL), c'est-à-dire les personnes qui présentent un trouble isolé de la mémoire plus important que celui attendu pour leur âge et leur niveau socioculturel, mais qui ne remplissent pas les critères de la maladie d'Alzheimer.

Deux études contrôlées d'une durée de deux ans effectuées chez des sujets atteints de DCL n'ont pas satisfait aux doubles critères d'efficacité primaires. Bien que la mortalité ait été faible dans les deux bras de traitement, un plus grand nombre de décès a été enregistré initialement chez les sujets randomisés dans le groupe galantamine que chez ceux sous placebo ; cependant, l'incidence d'effets indésirables graves a été identique dans chacun des groupes de traitement. Les décès sont survenus à la suite de causes variées qui ne sont pas inattendues chez une population âgée. Après l'inclusion de données provenant des nombreux patients qui avaient abandonné l'étude avant d'avoir achevé la période en double aveugle, rien n'a indiqué l'existence d'un risque de décès croissant au fil du temps chez les sujets traités par REMINYL. Davantage de sujets du groupe placebo que du groupe galantamine ont abandonné l'étude avant le décès, ce qui peut expliquer la différence de mortalité initialement enregistrée.

Les résultats de l'étude portant sur le DCL divergent de ceux observés dans les études portant sur la maladie d'Alzheimer. Dans des études groupées relatives à la maladie d'Alzheimer (n = 4614), le taux de mortalité a été numériquement plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe REMINYL.

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

##### Interactions pharmacodynamiques

En raison de son mécanisme d'action, la galantamine ne doit pas être administrée en même temps que d'autres cholinomimétiques. La galantamine antagonise l'effet des anticholinergiques. Comme on peut s'y attendre avec des cholinomimétiques, une interaction pharmacodynamique est possible avec les médicaments qui entraînent une réduction significative de la fréquence cardiaque (p.ex. digoxine et bêta-bloquants). La galantamine, en tant que cholinomimétique, est susceptible d'accentuer la relaxation musculaire succinylcholinique pendant l'anesthésie.

##### Interactions pharmacocinétiques

L'élimination de la galantamine fait intervenir de multiples voies métaboliques et l'excrétion rénale. D'après les études *in vitro*, le CYP2D6 et le CYP3A4 étaient les principaux enzymes impliqués dans le métabolisme de la galantamine.

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique ne perturbera pas l'absorption de la galantamine.

##### Autres médicaments affectant le métabolisme de la galantamine

Les médicaments qui inhibent fortement les enzymes CYP2D6 ou CYP3A4 peuvent augmenter l'ASC de la galantamine. Les études de pharmacocinétique portant sur des doses multiples ont démontré que l'ASC de la galantamine augmentait de 30% et 40% respectivement lors de la co-administration de kétocozazole et de paroxétine. Lorsque la galantamine était administrée en même temps que l'éthéromyrcine, un autre inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, l'ASC n'augmentait que d'environ 10%. Une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer a montré que la clairance de la galantamine était réduite d'environ 25-33% en cas d'administration concomitante d'amitriptyline, de fluoxétine, de fluvoxamine, de paroxétine et de quinidine, des inhibiteurs connus de l'enzyme CYP2D6.

Par conséquent, au cours de l'instauration d'un traitement par des inhibiteurs puissants des enzymes CYP2D6 ou CYP3A4, les patients peuvent présenter une incidence accrue d'effets secondaires cholinergiques, principalement de la nausée et des vomissements. Dans ces circonstances, en fonction de la tolérance, une réduction de la dose d'entretien de galantamine peut être envisagée (voir: Posologie et mode d'administration).

La mémanitine, un antagoniste du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), administrée à une dose de 10 mg/jour pendant 2 jours suivie de 10 mg 2x/jour pendant 12 jours, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la galantamine 16 mg/jour à l'état d'équilibre (steady state).

##### Effet de la galantamine sur le métabolisme des autres médicaments

On n'a pas observé, avec des doses thérapeutiques de galantamine (12 mg deux fois par jour), d'effet sur la cinétique de la digoxine et de la warfarine. La galantamine n'a pas modifié l'augmentation du temps de prothrombine induite par la warfarine.

Des études *in vitro* ont montré que le potentiel d'inhibition de la galantamine vis-à-vis des principales formes du cytochrome P450 humain est très faible.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Des études sur la reproduction, réalisées sur des rates gravides à des doses jusque 16 mg/kg (ou environ 25 fois la dose thérapeutique chez l'ère humain) et chez des lapines gravides jusque 40 mg/kg (ou environ 63 fois la dose thérapeutique chez l'ère humain), n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Une augmentation non significative de l'incidence des anomalies squelettiques mineures a été observée à une dose de 16 mg/kg chez le rat.

On ne dispose pas d'études sur l'utilisation de REMINYL chez la femme enceinte. REMINYL sera utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ignore si REMINYL est excrété dans le lait maternel chez l'ère humain, et il n'existe pas d'études chez la femme qui allaite. C'est pourquoi les femmes sous REMINYL ne devraient pas allaiter.

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

La maladie d'Alzheimer peut provoquer une dégradation progressive de la capacité de conduire ou compromettre la capacité d'utiliser des machines. De plus, comme d'autres cholinomimétiques, REMINYL peut provoquer une sensation d'étourdissement et une somnolence, ce qui pourrait affecter la capacité de conduire ou d'utiliser des machines, particulièrement pendant les premières semaines suivant l'instauration du traitement.

### Effets indésirables

#### Données issues des essais cliniques

Données en schéma double aveugle – Effets indésirables rapportés à une fréquence ≥ 1%

L'innocuité de REMINYL a été évaluée chez 4457 sujets atteints de démence légère à modérément sévère du type Alzheimer ayant participé à 7 études contrôlées en double aveugle. L'information présentée dans cette section provient de données groupées.

Le Tableau 1 donne un aperçu des réactions médicamenteuses indésirables (RMI) signalées dans ces études chez ≥ 1% des sujets sous REMINYL.

Tableau 1. Réactions médicamenteuses indésirables signalées chez ≥ 1% de sujets traités par REMINYL dans 7 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo			
Système/ Classe organique	REMINYL (n=2932)	Placebo (n=1525)	
Réaction indésirable	%	%	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Baisse de l'appétit	5,2	1,4	
Anorexie	3,8	1,0	
<b>Affections psychiatriques</b>			
Dépression	4,2	2,9	
<b>Affections du système nerveux</b>			
Sensation de vertige	8,9	4,6	
Maux de tête	7,6	5,4	
Tremblements	2,0	0,8	
Syncope	1,8	0,7	
Léthargie	1,7	0,8	
Somnolence	1,7	0,7	
<b>Affections cardiaques</b>			
Bradycardie	1,2	0,3	
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Nausées	25,0	7,6	
Vomissements	12,8	6,3	
Diarrhée	9,0	0,9	
Douleur abdominale	2,4	0,9	
Douleur dans l'abdomen supérieur	2,0	0,4	
Dyspepsie	1,8	1,3	
Malaise gastrique	1,6	0,6	
Gêne abdominale	1,0	0,4	
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Hyperhidrose	1,2	0,7	
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Spasmes musculaires	1,5	0,8	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Fatigue	4,0	2,2	
Asthénie	2,3	1,7	
Malaise	1,4	0,7	
<b>Investigations</b>			
Perte de poids	5,1	1,4	

Dans une étude clinique randomisée en double aveugle avec contrôle placebo, le profil d'innocuité d'un traitement par les gélules retard REMINYL à raison d'une administration par jour a été similaire en fréquence et en nature au profil d'innocuité observé avec les comprimés.

Les nausées et les vomissements, qui ont été les réactions médicamenteuses indésirables les plus fréquentes, se sont produites principalement pendant les périodes d'ajustement de la dose, ont duré moins d'une semaine dans la plupart des cas et la majorité des patients n'ont connu qu'un seul épisode. Dans ces circonstances, il peut être utile de prescrire des antiémétiques et de veiller à ce que le patient boive suffisamment.

Données en schéma ouvert – Réactions médicamenteuses indésirables rapportées à une fréquence ≥ 1% L'innocuité de REMINYL a été évaluée chez 1454 sujets atteints de démence légère à modérément sévère du type Alzheimer ayant participé à 5 études cliniques ouvertes. L'information présentée dans cette section provient de données groupées.

Les réactions médicamenteuses indésirables (RMI) signalées par ≥ 1% des sujets traités par REMINYL dans ces études et non mentionnées dans le Tableau 1 incluaient des cas de chutes, qui se sont produites à raison d'une incidence de 6,5% dans les études cliniques ouvertes.

Données en schéma double aveugle et en schéma ouvert – Réactions médicamenteuses indésirables rapportées à une fréquence < 1% Le Tableau 2 donne un aperçu des RMI supplémentaires survenues chez < 1% des sujets sous REMINYL dans les recueils de données cliniques en double aveugle et en ouvert.

Tableau 2. Réactions médicamenteuses indésirables signalées chez < 1% des sujets sous REMINYL, aussi bien dans des études cliniques en double aveugle qu'en ouvert	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Désydratation	
<b>Affections du système nerveux</b>	
Dysgueusie, hypersomnie, paresthésies	
<b>Affections oculaires</b>	
Vision trouble	
<b>Affections cardiaques</b>	
Bloc auriculoventriculaire du premier degré, palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires	
<b>Affections vasculaires</b>	
Bouffées congestives, hypertension	
Affections gastro-intestinales	
Haut-le-cœur	
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Faiblesse musculaire	

Dans le Tableau 3, les réactions médicamenteuses indésirables sont présentées par catégorie de fréquence sur la base des taux de rapports spontanés.

Dans le Tableau 4, les RMI sont présentées par catégorie de fréquence sur la base de l'incidence dans les essais cliniques lorsque celle-ci est connue.

Tableau 3. Réactions médicamenteuses indésirables identifiées lors de l'expérience acquise avec REMINYL après la commercialisation, et classées par catégorie de fréquence estimée à partir des taux de rapports spontanés
<b>Affections psychiatriques</b>
<i>Très rare</i> – Hallucination, hallucination visuelle, hallucination auditive
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>
<i>Très rare</i> – Tinnitus
<b>Affections vasculaires</b>
<i>Très rare</i> – Hypertension
<b>Troubles hépatobiliaires</b>
<i>Très rare</i> – Hépatite
<b>Investigations</b>
<i>Très rare</i> – Augmentation des enzymes hépatiques

Tableau 4. Réactions médicamenteuses indésirables identifiées lors de l'expérience acquise avec REMINYL après la commercialisation en fonction de la catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques
<b>Affections psychiatriques</b>
<i>Fréquent</i> – Hallucination
<i>Peu fréquent</i> – Hallucination visuelle, hallucination auditive
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>
<i>Peu fréquent</i> – Tinnitus
<b>Affections vasculaires</b>
<i>Fréquent</i> – Hypertension
<b>Troubles hépatobiliaires</b>
<i>Rare</i> – Hépatite
<b>Investigations</b>
<i>Peu fréquent</i> – Augmentation des enzymes hépatiques

## Surdosage

### Symptômes

Les signes et symptômes d'un surdosage important de galantamine devraient être similaires à ceux du surdosage d'autres cholinomimétiques. Ces effets impliquent généralement le système nerveux central, le système nerveux parasympathique et la jonction neuromusculaire. Outre une faiblesse musculaire ou des fasciculations, on peut observer certains ou l'ensemble des signes d'une crise cholinergique: nausées sévères, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmoiement, émission d'urine, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, collapsus et convulsions. La faiblesse musculaire croissante, combinée aux hyper-sécrétions trachéales et au bronchospasme, peuvent compromettre la perméabilité des voies aériennes.

Certains rapports de post-marketing ont signalé des cas de torsades de pointes, d'allongement QT, de bradycardie, de tachycardie ventriculaire et une brève perte de conscience en association avec des surdoses accidentelles de galantamine. Dans un cas où la dose était connue, huit comprimés de 4 mg (32 mg au total) ont été ingérés en une seule journée. Deux cas supplémentaires d'ingestion accidentelle de 32 mg (nausée, vomissements et bouche sèche ; nausée, vomissements et douleur substernale) et un de 40 mg (vomissements), ont donné lieu à de courtes périodes d'hospitalisation pour observation, suivies d'un rétablissement complet. Un seul patient, à qui l'on avait prescrit 24 mg/jour et qui avait des antécédents d'hallucinations au cours des deux années antérieures, a reçu par erreur une posologie de 24 mg deux fois par jour pendant 34 jours et a développé des hallucinations requérant une hospitalisation. Un autre patient, à qui l'on avait prescrit 16 mg/jour sous forme de solution orale, a ingéré par inadvertance 160 mg (40 ml) et a présenté une heure plus tard des symptômes tels que transpiration, vomissements, bradycardie et épisode proche de la syncope, ce qui a nécessité un traitement hospitalier. Ses symptômes ont disparu dans les 24 heures.

### Traitement

Comme pour tout cas de surdosage, des mesures de soutien générales s'imposent. Dans les cas graves, on peut utiliser des anticholinergiques comme l'atropine, à titre d'antidote général pour les cholinomimétiques. On recommande une dose initiale de 0,5 à 1,0 mg i.v., les doses subséquentes étant basées sur la réponse clinique.

Les stratégies de traitement du surdosage étant en évolution constante, il est conseillé de contacter un centre anti-poison afin de déterminer les dernières recommandations pour le traitement du surdosage.

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

La galantamine, alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur sélectif, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, la galantamine augmente l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, probablement en se liant à un site allostérique sur le récepteur. Par conséquent, on peut obtenir une augmentation d'activité du système cholinergique, associée à une amélioration des fonctions cognitives, chez les patients atteints de démence de type Alzheimer.

### Études cliniques

Les doses de REMINYL qui se sont avérées efficaces dans les études cliniques contrôlées dans la maladie d'Alzheimer étaient 16, 24 et 32 mg/jour. On a déterminé que 16 et 24 mg/jour étaient les doses présentant le meilleur rapport bénéfice/risque, et elles sont donc les doses recommandées. L'efficacité de la galantamine a été étudiée au moyen de quatre mesures de résultat spécifiques : l'ADAS-cog (une mesure des fonctions cognitives basées sur les performances), le CIBIC-plus (une évaluation globale par un médecin indépendant, basée sur un entretien clinique avec le patient et la personne qui s'en occupe), plusieurs mesures des activités de la vie quotidienne et le Neuropsychiatric Inventory (NPI, une échelle de mesure des troubles comportementaux).

Dans les études cliniques, les performances des patients traités par la galantamine aux tests ADAS-cog (voir figure) et CIBIC-plus étaient, de manière régulière, significativement supérieures à celles des patients sous placebo. Chez les patients traités depuis 6 mois par la galantamine, les scores du test ADAS-cog étaient significativement améliorés par rapport aux niveaux de départ. Comparativement aux patients non traités, on a observé un avantage substantiel et durable en ce qui concerne la fonction cognitive. Le traitement par la galantamine a en outre préservé de façon significative les activités de la vie quotidienne, comme s'habiller, veiller à son hygiène, préparer les repas... Celles-ci ont été évaluées au moyen du Disability Assessment in Dementia (DAD) et de l'Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)-ADL-Inventory, des évaluations dont les cotes sont attribuées par les soignants. Des doses de galantamine de 16 et 24 mg par jour ont permis de maintenir le score NPI pendant toute la période d'observation, tandis que le score des patients sous placebo s'est clairement détérioré, par suite de l'émergence de troubles comportementaux.

(Voir figure 1 et 2)

Le traitement à long terme (une combinaison de 6 mois en double aveugle, suivis de 6 mois en mode ouvert) a suggéré que les performances cognitives et fonctionnelles des patients étaient maintenues pendant toute une année.

#### La maladie d'alzheimer concomitante à la maladie vasculaire cérébrale (ma + mvc)

L'efficacité et l'innocuité de la galantamine chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et de maladie vasculaire cérébrale significative (MA+MVC) ont été évaluées dans le cadre d'une étude en double aveugle avec contrôle placebo. Une proportion de 282 sujets, soit 48% de la population totale de l'étude (N=592) remplissaient les critères de MA+MVC. En dépit du fait que l'étude n'avait pas été conçue pour les analyses de sous-groupes, les sujets traités par la galantamine ont montré une amélioration statistiquement significative par comparaison aux sujets sous placebo et ce pour les deux critères d'évaluation primaires [cognition: échelle ADAS-cog/11 [p<0,001]; évaluation clinique globale: échelle CIBIC-plus [p<0,001] et pour la mesure des activités de la vie quotidienne (échelle DAD [p<0,003]). Globalement, l'innocuité et la tolérabilité de la galantamine chez les sujets atteints de MA+MVC ont été similaires à celles observées lors d'études antérieures de la galantamine dans la maladie d'Alzheimer. L'effet indésirable signalé le plus fréquemment chez les sujets a été la nausée (19% des sujets sous galantamine et 11% des sujets sous placebo). D'autres effets, se produisant chez > 5% des sujets atteints de MA+MVC et signalés plus fréquemment dans le groupe galantamine que dans le groupe placebo, ont été les suivants : sensation d'étourdissement, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée et fatigue. L'incidence de "troubles cérébrovasculaires" (par exemple l'accident vasculaire cérébral) a été plus élevée dans le groupe placebo (placebo, 5/96 [5%] des sujets; galantamine, 21/86 [1%] des sujets).

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité dans la MA+MVC correspondait à celui observé dans des études de la galantamine chez des sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer.

#### Déficit cognitif léger (DCL)

Deux études contrôlées d'une durée de deux ans menées chez des sujets atteints de DCL n'ont pas satisfait aux doubles critères d'efficacité primaires. Bien que la mortalité ait été faible (0,7%), un nombre supérieur de décès a été enregistré initialement chez les sujets randomisés dans le groupe galantamine (13/1026) par comparaison aux sujets sous placebo (1/1022) ; cependant, l'incidence d'effets indésirables graves a été identique (19%) dans chacun des groupes de traitement.

Après l'inclusion de données provenant des nombreux patients, issus des deux groupes de traitement, qui avaient abandonné l'étude avant d'avoir achevé la période en double aveugle (GAL-COG-3002), un total de 1025 décès a été identifié. 56 dans le groupe galantamine et 46 dans le groupe placebo (risque relatif [IC à 95%] = 1,24 [0,84-1,83]; p = 0,274). L'analyse en intention de traiter sur 24 mois a enregistré 20 décès parmi les sujets randomisés dans le groupe placebo par comparaison à 34 décès parmi les sujets randomisés dans le groupe REMINYL (risque relatif [IC à 95%] = 1,70 [1,00-2,90]; p = 0,051). Dans la période de 30 jours (durée spécifiée dans le protocole) qui a suivi l'arrêt du médicament d'étude en double aveugle, on a comptabilisé 14 décès dans le groupe galantamine et 3 dans le groupe placebo (risque relatif [IC à 95%] = 4,08 [1,57-10,57]; p = 0,004).

Davantage de sujets traités par placebo que de sujets traités par galantamine ont abandonné l'étude avant le décès, ce qui peut expliquer la différence de mortalité enregistrée initialement. Treize décès dans le groupe placebo et 20 décès dans le groupe galantamine se sont avérés directement liés aux effets indésirables survenus pendant l'exposition au médicament en double aveugle (risque relatif [IC à 95%] = 1,54 [0,78-3,04]; p = 0,218).

Les décès sont survenus à la suite de causes variées qui ne sont pas inattendues chez une population âgée. Environ la moitié des décès, tant dans le groupe placebo que dans le groupe de traitement actif, ont été causés par des pathologies vasculaires. Il n'y a eu aucune preuve de risque de décès croissant au fil du temps chez les sujets traités par REMINYL. Le modèle obtenu a été concordant dans toutes les analyses de données.

Les résultats d'étude dans le DCL divergent de ceux observés dans les études portant sur la maladie d'Alzheimer. Dans des études groupées relatives à la maladie d'Alzheimer (n = 4614), le taux de mortalité a été numériquement plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe REMINYL. On ne dispose d'aucune donnée indiquant une mortalité accrue due à REMINYL dans la maladie d'Alzheimer, y compris lorsque celle-ci est concomitante à une maladie vasculaire cérébrale.

### Propriétés pharmacocinétiques

La galantamine est un médicament à clairance faible (clairance plasmatique d'environ 300 ml/min), avec un volume de distribution modéré (V<sub>d</sub>, moyen de 175 l). L'élimination de la galantamine est bi-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 7-8 h.

Après la prise