

# Reminyl

NOM DU MÉDICAMENT  
REMINYL (bromhydrate de galantamine) comprimés et solution orale

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

REMINYL comprimés contient 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

Tous les plasmatiques de galantamine peuvent être plus élevés chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale.

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 la 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.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer perdent 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 vagotropes sur la fréquence cardiaque (p.ex. bradycardie). Ce risque est particulièrement important pour les patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusai ou d'autres troubles de conduction supra-ventriculaires, 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 gastroduodénaux, 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 gastroduodénal 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).

REMINYL n'est pas recommandé pour 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 attribué 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 mois effectuées chez des sujets atteints de DCL n'ont pas satisfait aux deux 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 inclusion de données provenant de nombreux patients qui avaient abandonné l'étude avant d'arriver à la dose de 16 mg/jour, il a été indiqué l'existence d'un risque de décès croissant au fil du temps chez les sujets traités par REMINYL. D'avantage de sujets du groupe placebo que du groupe galantamine ont abandonné l'étude avant le décès, ce qui peut expliquer la différence de mortalité initialisée 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 succinyl-cholinique 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 perturbe 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 kétonazol et de paroxétine. Lorsque la galantamine était administrée en même temps que l'érythromycine, un autre inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, l'ASC a augmenté 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 fluoxamine, de paroxétine et d'oxépine, de 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 mémantine, 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).

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 succinyl-cholinique 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 perturbe 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 kétonazol et de paroxétine. Lorsque la galantamine était administrée en même temps que l'érythromycine, un autre inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, l'ASC a augmenté 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 fluoxamine, de paroxétine et d'oxépine, de 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 mémantine, 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).

### 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 succinyl-cholinique 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 perturbe 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 kétonazol et de paroxétine. Lorsque la galantamine était administrée en même temps que l'érythromycine, un autre inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, l'ASC a augmenté 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 fluoxamine, de paroxétine et d'oxépine, de 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 mémantine, 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).

### 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 succinyl-cholinique 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 perturbe 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 kétonazol et de paroxétine. Lorsque la galantamine était administrée en même temps que l'érythromycine, un autre inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, l'ASC a augmenté 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 fluoxamine, de paroxétine et d'oxépine, de 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 mémantine, 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).

### 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 succinyl-cholinique 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 perturbe 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 kétonazol et de paroxétine. Lorsque la galantamine était administrée en même temps que l'érythromycine, un autre inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, l'ASC a augmenté 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 fluoxamine, de paroxétine et d'oxépine, de 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 mémantine, 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).

### 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 succinyl-cholinique pendant l'anesthésie.

#### Interactions pharmacocinétiques

L'élimination de la galantamine fait intervenir de