

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrPAT-galantamine ER

bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée, norme interne
capsules à libération prolongée, 8 mg, 16 mg et 24 mg de galantamine base, voie orale
Inhibiteur de la cholinestérase

Code ATC : N06D A04

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de l'autorisation initiale :
19 septembre 2008

Date de révision :
28 juin 2021

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 248978

© 2021 Janssen Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2021-06
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	19
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21

9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	28
14.2	Résultats de l'étude	30
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PAT-galantamine ER (bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée) est indiqué pour le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer en phase légère à modérée. La galantamine n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de six mois.

PAT-galantamine ER ne doit être prescrit que par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'étant disponible chez les enfants, l'utilisation de PAT-galantamine ER n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 85 ans) : Il existe peu de données concernant l'innocuité de la galantamine chez ce groupe de patients (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

PAT-galantamine ER est contre-indiqué 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PAT-galantamine ER n'est pas indiqué chez les patients atteints de déficit cognitif léger (voir [7.1.4 Personnes âgées, Patients atteints d'un déficit cognitif léger](#)).

PAT-galantamine ER doit être prescrit uniquement par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien).

4.1 Considérations posologiques

- **Traitement concomitant** : On peut envisager une diminution des doses chez les patients qui reçoivent de puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- **Populations particulières** : Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés (≥ 85 ans) ayant un faible poids corporel (surtout les femmes) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, 7.1.4 Personnes âgées](#)) et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Rénal](#)).

- **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 (voir [4.5 Dose oubliée](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie de galantamine (comme la galantamine IR) dont on a démontré l'efficacité au cours d'essais cliniques contrôlés est de 16 à 32 mg par jour. 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 statistiquement significative du bénéfice clinique. Toutefois, il est possible que certains patients tirent un bénéfice supplémentaire d'une dose de galantamine de 24 mg par jour.

La dose initiale recommandée est de 8 mg une fois par jour pendant quatre semaines. Après quatre semaines de traitement, la posologie doit être augmentée à la dose d'entretien initiale de 16 mg une fois 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 une fois 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 PAT-galantamine 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 PAT-galantamine ER disparaissent avec l'arrêt du traitement.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.1 Enfants](#)).

Personnes âgées

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 (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Insuffisance hépatique

Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). 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 PAT-galantamine ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et atteints d'insuffisance hépatique.

On peut observer une augmentation des concentrations plasmatiques de galantamine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique d'intensité modérée à sévère. D'après la modélisation pharmacocinétique, il faut instaurer le traitement par les capsules à libération prolongée PAT-galantamine ER à raison de 8 mg tous les deux jours, le matin, de préférence

avec un repas, pendant au moins une semaine, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9). Ensuite, on doit augmenter la posologie à 8 mg une fois par jour pendant au moins quatre semaines. Chez ces patients, la dose totale ne doit pas dépasser 16 mg une fois par jour. Des données sur l'utilisation de la galantamine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh de 10 à 15) n'étant pas disponibles, PAT-galantamine ER n'est pas recommandé chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Insuffisance rénale

Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)). 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 PAT-galantamine ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 9 et 60 ml/min).

La prudence est nécessaire lors de l'augmentation de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 9 à 60 ml/min); de plus la dose d'entretien ne doit généralement pas dépasser 16 mg une fois par jour. Des données sur l'utilisation de la galantamine chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min n'étant pas disponibles, PAT-galantamine ER n'est pas recommandé chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

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

4.4 Administration

PAT-galantamine ER doit être administré une fois par jour, le matin, préférablement avec des aliments. On doit informer les patients et les aidants qu'il est nécessaire de consommer une quantité suffisante de liquides au cours du traitement.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage d'inhibiteurs de la cholinestérase peut entraîner une crise cholinergique caractérisée par les symptômes suivants : nausées intenses, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmoiement, miction, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. Un affaiblissement musculaire progressif, associé à une hypersécrétion trachéale et un bronchospasme, pourraient compromettre les voies respiratoires et mettre la vie en danger.

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 PAT-galantamine 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, larmolement, 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 (i.v.) 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, larmolement, chromodacryorrhée, selles glaireuses et dyspnée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	capsule à libération prolongée 8 mg, 16 mg, 24 mg galantamine base	phtalate de diéthyle, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, polyéthylène glycol, sphères de sucre (saccharose et amidon), dioxyde de titane et colorants (16 mg : oxyde de fer rouge; 24 mg : oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune)

Formes posologiques

Les capsules à libération prolongée PAT-galantamine 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

Chaque capsule à libération prolongée PAT-galantamine ER renferme 8, 16 ou 24 mg de galantamine sous forme de bromhydrate de galantamine. Les ingrédients inactifs sont les suivants : phtalate de diéthyle, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, polyéthylène glycol, sphères de sucre (saccharose et amidon), dioxyde de titane. 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

PAT-galantamine ER est vendu en flacons de 30 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité](#) et [Mutagénicité](#) pour une discussion sur les données issues d'études animales.

Cardiovasculaire

En raison de leur action pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase exercent un effet vagotonique sur les nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et ainsi occasionner une bradycardie et tous les types de bloc atrio-ventriculaire nodal (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). 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 un ralentissement significatif de leur fréquence cardiaque. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires graves ont été exclus des essais cliniques. La prudence est conseillée en ce qui concerne le traitement des patients atteints de coronaropathie évolutive ou d'insuffisance cardiaque congestive. L'administration de PAT-

galantamine 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, deux fois par jour (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^{re} 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PAT-galantamine ER peut entraîner des effets indésirables (comme des étourdissements et une somnolence) pouvant avoir un effet sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines, surtout au cours des premières semaines qui suivent l'instauration du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Endocrinien/métabolisme

Surveillance du poids

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 la galantamine 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 la galantamine et les patients de sexe féminin ont présenté une perte de poids ≥ 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 détecter 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 [8 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 [8 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 la galantamine 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). 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 PAT-galantamine ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et atteints d'insuffisance hépatique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#)). Des données sur l'utilisation de la galantamine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de 10 à 15) n'étant pas disponibles, PAT-galantamine ER n'est pas recommandé chez ce groupe de patients.

Neurologique

La galantamine n'a 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 PAT-galantamine ER dans le traitement de ces populations sont donc inconnues.

Crises épileptiques

Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo portant sur la galantamine, on a documenté des cas de crises épileptiques; l'incidence des crises dans les groupes recevant de la galantamine n'était pas supérieure à celle des groupes placebo. Des convulsions ont été signalées chez des patients recevant de la galantamine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une activité épileptique peut aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Le rapport bénéfice/risque du traitement par PAT-galantamine ER pour les patients ayant des antécédents convulsifs doit donc être évalué avec soin.

Tremblement et autres symptômes extra pyramidaux

Comme avec tous les autres cholinomimétiques, des troubles extrapyramidaux liés à une augmentation du tonus cholinergique pouvant aggraver des symptômes de troubles extrapyramidaux préexistants ont été signalés après commercialisation (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Considérations péri-opératoires

Anesthésie

À l'instar d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, la galantamine risque d'amplifier la relaxation musculaire de type succinylcholine pendant une anesthésie.

Rénal

Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)). 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 PAT-galantamine ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 9 et 60 ml/min) (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)). Des données sur l'utilisation de la galantamine chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min n'étant pas disponibles, PAT-galantamine ER n'est pas recommandé chez ce groupe de patients.

Respiratoire

Comme les autres cholinomimétiques, PAT-galantamine ER doit être prescrit avec prudence aux patients ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive.

Peau

Des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée) et d'autres réactions cutanées moins graves (p. ex. érythème polymorphe) ont été signalées chez des patients recevant la galantamine (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Il faut aviser les patients ou les soignants d'informer leur fournisseur de soins de santé de toute réaction cutanée survenue durant le traitement par PAT-galantamine ER. Il est recommandé d'arrêter le traitement dès les premiers signes d'une éruption cutanée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la galantamine chez la femme enceinte n'a pas été établie. PAT-galantamine ER ne doit pas être utilisé chez des femmes en mesure de procréer, à moins que le médecin considère que les bienfaits escomptés justifient les risques pour le fœtus.

Au cours d'une étude portant sur la tératologie, on a observé une légère augmentation de la fréquence d'anomalies 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 à des rates gravides 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 effet défavorable sur les autres 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.

7.1.2 Allaitement

On ignore si la galantamine passe dans le lait maternel. Par conséquent, PAT-galantamine ER ne doit pas être utilisé par des femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants : L'efficacité et l'innocuité de la galantamine dans le cas de toute maladie chez l'enfant n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 85 ans) : Au cours des études cliniques contrôlées, 123 patients âgés de 85 ans ou plus ont reçu du bromhydrate de galantamine en comprimés 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 la galantamine 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 PAT-galantamine 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 PAT-galantamine ER à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentent aussi d'autres maladies chroniques fréquentes chez les personnes âgées ne doit être envisagée qu'après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages possibles du traitement, et doit être associée à une surveillance étroite des événements indésirables possibles. On doit 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, les comprimés de bromhydrate de galantamine ne se sont pas avérés efficaces chez les patients atteints de DCL. Lors de la phase à double insu de ces deux essais, on a signalé 13 décès au total dans le groupe recevant les comprimés de bromhydrate de galantamine (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 avec la galantamine dans la

maladie d'Alzheimer. Environ la moitié des décès dans le groupe ayant reçu de la galantamine 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 la galantamine est prise par des patients atteints de maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En tout, 2 287 patients atteints de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée ont été traités avec des comprimés de 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 des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 la galantamine 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 les comprimés de bromhydrate de galantamine 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 les comprimés de bromhydrate de galantamine, 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 les comprimés de bromhydrate de galantamine 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 de cette étude, la fréquence des abandons attribuables à des événements indésirables était de 4 % pour le groupe placebo, de 5 % pour la galantamine à 16 mg par jour et de 6 % pour la galantamine à 24 mg par jour. Durant la phase d'entretien, 4 % des patients sous placebo, 3 % des patients sous galantamine à 16 mg par jour et 4 % des patients sous galantamine à 24 mg par jour ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables.

Le Tableau 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 : 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 des comprimés de bromhydrate de galantamine

Le Tableau 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 des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Événements indésirables signalés au cours des essais cliniques portant sur les comprimés de bromhydrate de galantamine

Les événements indésirables signalés au cours des essais menés sur les comprimés de bromhydrate de galantamine 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 3 dresse la liste des événements indésirables les plus fréquents (se produisant à une incidence de 2 % sous un traitement par des comprimés de galantamine et ayant une incidence plus forte que sous placebo) au cours de quatre essais contrôlés par placebo chez des patients traités avec de comprimés de galantamine à raison de 16 ou de 24 mg par jour. Le Tableau 3 regroupe les données d'essais ayant utilisé une augmentation posologique chaque semaine ou, tel que recommandé, toutes les quatre semaines.

Tableau 3 : Événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 (%)	Comprimés de galantamine† 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		
Anorexie	3	9
Perte de poids	2	7
Psychiatrie		
Dépression	5	7
Insomnie	4	5
Somnolence	3	4
Globules rouges		
Anémie	2	3
Système respiratoire		
Rhinite	3	4
Système urinaire		
Infection des voies urinaires	7	8
Hématurie	2	3

† Événements indésirables signalés chez des patients traités par la galantamine 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Événements indésirables signalés au cours des essais cliniques portant sur le bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée

Dans les essais cliniques sur le traitement par bromhydrate de galantamine en capsules à

libération prolongée à posologie unique quotidienne, les événements indésirables étaient semblables à ceux observés avec le bromhydrate de galantamine en comprimés à libération immédiate (Tableau 4).

Tableau 4 : Événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant des comprimés de bromhydrate de galantamine ou des capsules de bromhydrate de galantamine à libération prolongée 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 préférentiel	Placebo (n = 320) %	Comprimés de galantamine (n = 326) %	Capsules de galantamine à libération prolongée (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			
Anorexie	3	7	6
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			
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
Système respiratoire			
Rhinite	3	4	4
Pneumonie	1	2	2
Termes secondaires			

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	Placebo (n = 320) %	Comprimés de galantamine (n = 326) %	Capsules de galantamine à libération prolongée (n = 319) %
Excoriation n.s.a. ^a	1	1	2
Peau et annexes			
Éruption cutanée	1	< 1	3
Système urinaire			
Hématurie	1	1	2
Mictions fréquentes	1	2	1
Système visuel			
Cataracte	1	1	2

^a non spécifié autrement

Autres effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques sur la galantamine

Les autres effets indésirables médicamenteux qui ne sont pas indiqués dans le Tableau 4 et qui sont survenus chez au moins 2 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer recevant de la galantamine et à une fréquence plus élevée que chez le groupe placebo, sont indiqués ci-dessous par classe de systèmes-organes :

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute, lacération

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

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).

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 sous-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 les comprimés de bromhydrate de galantamine réalisées auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Dans le cadre d'essais cliniques à l'échelle mondiale, des comprimés de bromhydrate de galantamine ont été administrés 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 atteints 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 des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 des comprimés de galantamine 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, bouffées vasomotrices, extrasystoles supraventriculaires.

Système nerveux central et périphérique : *fréquents* : léthargie; *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, dysgueusie, hypersomnie.

Appareil oculaire : *peu fréquents* : vision trouble.

Système gastro-intestinal : *fréquents* : flatulence, gêne abdominale, douleur abdominale haute, malaises gastriques; *peu fréquents* : gastrite, méléna, dysphagie, hémorragie rectale, sécheresse de la bouche, salivation accrue, diverticulite, gastro-entérite, hoquet, haut-le-cœur; *rare* : 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; *rare* : bradycardie grave.

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 [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

Appareil musculosquelettique : *fréquents* : spasmes musculaires; *peu fréquents* : faiblesse musculaire.

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

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

Peau et annexes : *fréquents* : hyperhidrose.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Parmi d'autres événements indésirables observés chez des patients recevant un traitement par des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 cardiovasculaire : bloc atrio-ventriculaire complet.

Système nerveux central et périphérique : troubles du comportement (comprenant agitation, agressivité, hallucinations, hallucinations visuelles, hallucinations auditives) et troubles extrapyramidaux (comprenant, sans s'y limiter, pleurothotonos, parkinsonisme, tremblement, dyskinésie, phénomène de la roue dentée, posture anormale).

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

Système hépatobiliaire : élévation des enzymes hépatiques; hépatite.

Système immunitaire : hypersensibilité.

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie.

Peau et tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe.

Parmi ces événements indésirables, certains peuvent être attribués aux propriétés cholinomimétiques de la galantamine ou ils peuvent parfois représenter des signes ou exacerbations de processus morbides sous-jacents souvent présents chez les personnes âgées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4

Lors de l'instauration d'un traitement par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou du CYP3A4, les patients pourraient présenter une incidence accrue d'effets secondaires cholinergiques, principalement des nausées ou des vomissements. Dans ces circonstances, et selon la tolérabilité du patient, une réduction de la dose d'entretien de la galantamine peut être envisagée (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

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 béthanéchol.

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 la galantamine avec ces médicaments.

9.4 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 comprimés de galantamine administrés 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 de paroxétine par jour.

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 deuxième et du troisième 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 nicotiniques. 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'amoinde 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.

10.2 Pharmacodynamie

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.

10.3 Pharmacocinétique

Le Tableau 5 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques pertinents chez des sujets sains.

Tableau 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_τ 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 bromhydrate de galantamine sous forme de comprimés à 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_{dss} 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 glycoconjugaison 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 [9.4 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 glycoconjugué.

Élimination :

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 glycoconjugué 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 glycoconjuguée.

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 avec une clairance rénale d'environ 65 ml/min, soit 20 à 25 % de la clairance plasmatique totale d'environ 300 ml/min.

Pharmacocinétique – Études non cliniques

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.

Populations et états pathologiques particuliers

Patients atteints 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 atteints 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 atteints de la maladie d'Alzheimer (âge médian de 75 ans) que chez des sujets jeunes en bonne santé (âge médian de 28 ans).

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.

Origine ethnique : Aucune différence pharmacocinétique liée à l'origine ethnique 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 origines ethniques.

Insuffisance hépatique : Après administration d'une dose unique de 4 mg de galantamine, la pharmacocinétique de la galantamine chez des sujets atteints 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 [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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 atteints 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 [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

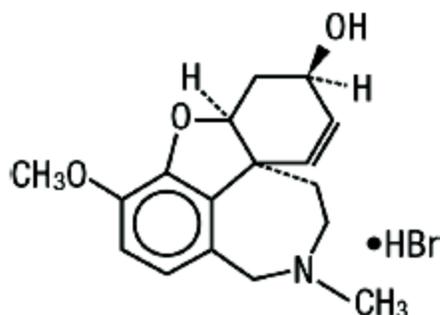
Substance pharmaceutique

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 de structure :



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 : pKa = 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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les données concernant l'efficacité des comprimés de bromhydrate de galantamine dans le traitement symptomatique des patients atteints 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 les comprimés de bromhydrate de galantamine 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 l'origine ethnique était la suivante : 94 % de Blancs, 3 % de Noirs et 3 % d'individus d'autres origines ethniques. Deux autres études ont évalué un schéma posologique à trois doses par jour; ces études ont également démontré ou suggéré un bénéfice thérapeutique, sans pour autant identifier un avantage par rapport à l'administration des doses deux fois par jour.

Les données présentées à la section [14.2 Résultats de l'étude](#) sont tirées de l'analyse d'une population en intention de traiter (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).

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 la galantamine à des doses de 8, 16 ou 24 mg par jour ou pour recevoir un placebo, chaque dose étant fractionnée en deux prises. Chez tous les patients randomisés dans les groupes galantamine, 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 la galantamine à raison de 24 mg par jour).

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 galantamine de 24 mg ou de 32 mg par jour, soit pour recevoir un placebo; dans chaque cas, la dose était fractionnée en deux prises. 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.

Outils de mesure des résultats des études : Dans les études GAL-USA-10 et GAL-USA-1, on a évalué l'efficacité primaire des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 atteints 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 les études GAL-USA-10 et GAL-USA-1 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 atteints 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 la galantamine, le taux annualisé de détérioration était d'environ 4,5 points par année.

L'effet clinique global des comprimés de bromhydrate de galantamine 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 clinique 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.

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

L'efficacité du bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée 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 de galantamine à libération immédiate ont servi de médicament de référence aux fins de l'étude. Les paramètres d'efficacité primaire dans cette étude ont été les scores ADAS-Cog-11 et CIBIC-plus.

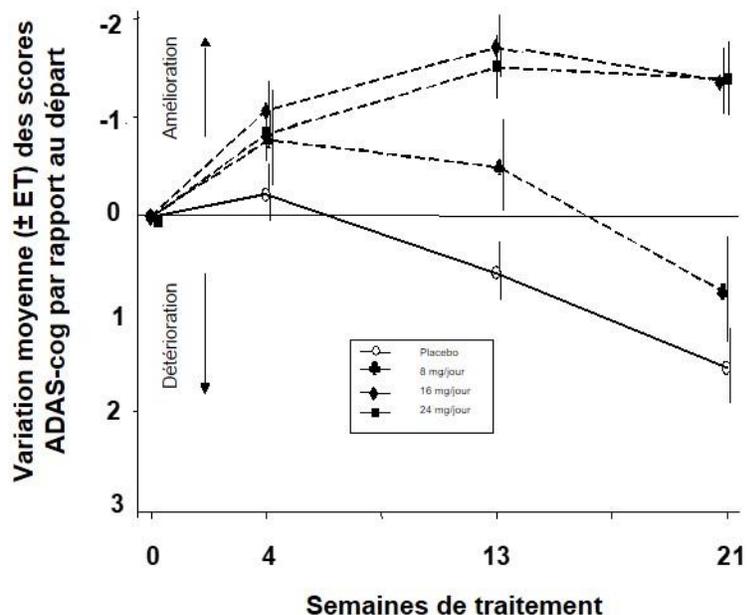
14.2 Résultats de l'étude

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

Effets sur l'échelle ADAS-cog

La Figure 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 semaine 21 du traitement au niveau des scores ADAS-cog chez les patients traités par la galantamine 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 la galantamine à raison de 16 mg et de 24 mg par jour accusait une supériorité statistiquement significative au placebo et au traitement par la galantamine à 8 mg par jour. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes dosés à 16 mg et à 24 mg par jour.

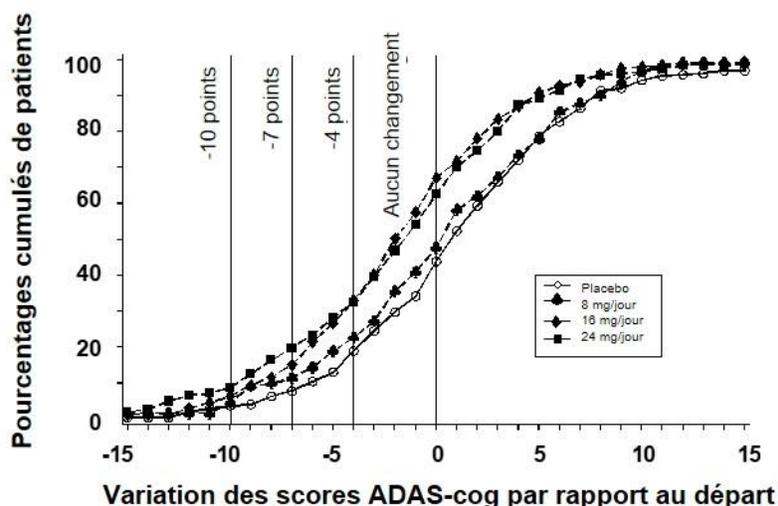
Figure 1 : Variation dans le temps des scores ADAS-cog par rapport aux valeurs de départ (population en intention de traiter)



La Figure 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 d'illustration, 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 les comprimés de bromhydrate de galantamine, tout comme ceux du groupe placebo, présentent des réponses très variées; toutefois, les patients du groupe de traitement par le bromhydrate de galantamine sont plus susceptibles de faire les progrès plus importants.

Figure 2 : Pourcentages cumulés de patients ayant atteint les variations indiquées des scores ADAS-cog par rapport aux valeurs de départ (population en intention de traiter)

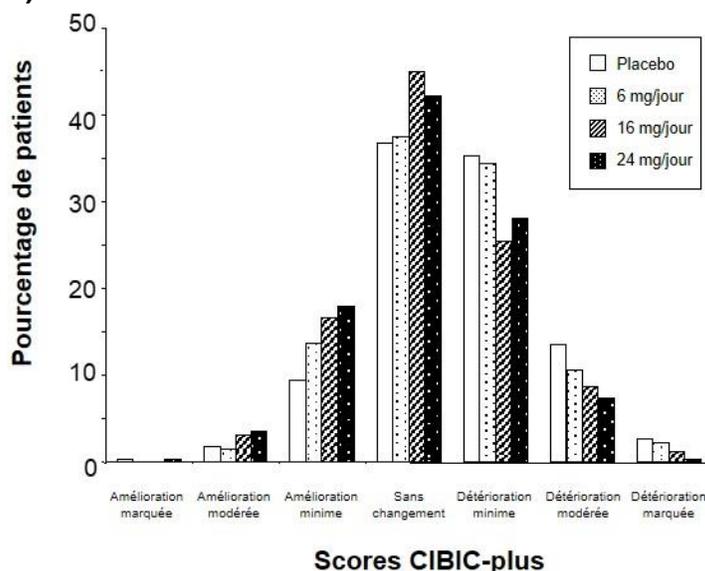


Variation des scores ADAS-cog				
Traitement	-10	-7	-4	0
Placebo	3,7 %	7,8 %	19,0 %	43,9 %
8 mg/jour	4,5 %	11,4 %	22,7 %	47,7 %
16 mg/jour	6,4 %	15,0 %	33,1 %	67,3 %
24 mg/jour	8,8 %	19,8 %	32,4 %	62,6 %

Effets sur les scores CIBIC-plus

La Figure 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 la galantamine 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 3 : Distribution des scores CIBIC-plus à la 21e semaine (population en intention de traiter)



Effets sur les scores ADCS-ADL

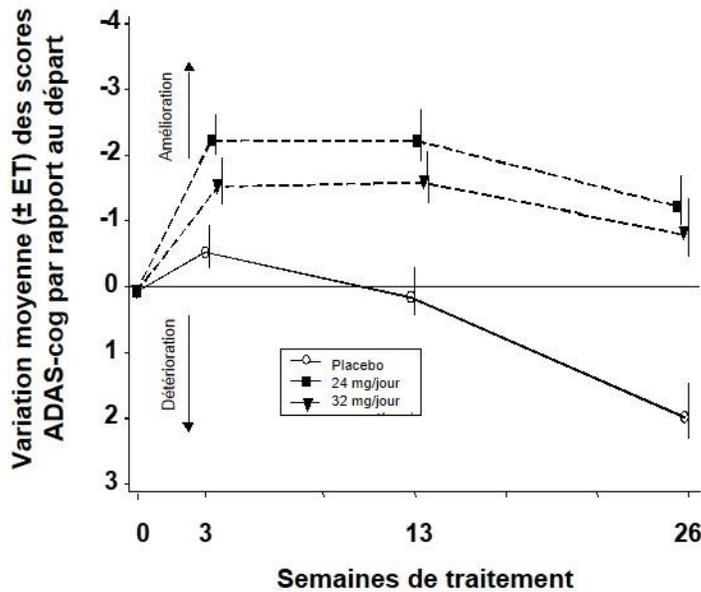
On a utilisé l'étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer – Répertoire des activités de la vie quotidienne comme outil secondaire de mesure de l'efficacité. Au départ, les scores ADCS-ADL moyens (moyenne \pm erreur type) étaient de : $52,3 \pm 0,89$ unités pour le groupe placebo; $51,6 \pm 0,93$ unités 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 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)

Effets sur les scores ADAS-cog

La Figure 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 la galantamine 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.

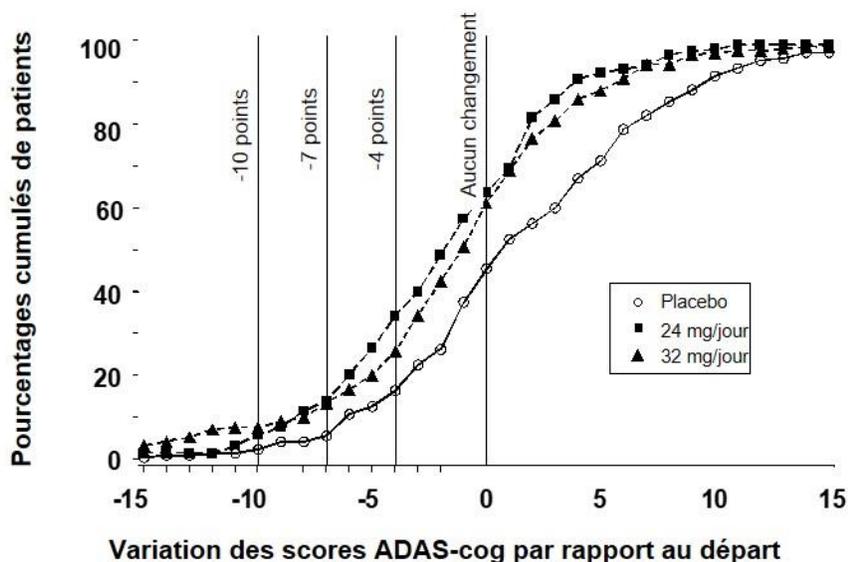
Figure 4 : Variation dans le temps des scores ADAS-cog par rapport aux valeurs de départ (population en intention de traiter)



La Figure 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 le bromhydrate de galantamine en comprimés, tout comme ceux du groupe placebo, présentent des réponses très variées; toutefois, les patients du groupe de traitement par la galantamine sont plus susceptibles de faire des progrès plus 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 5 : Pourcentages cumulés de patients ayant atteint les variations indiquées des scores ADAS-cog par rapport au départ (population en intention de traiter)

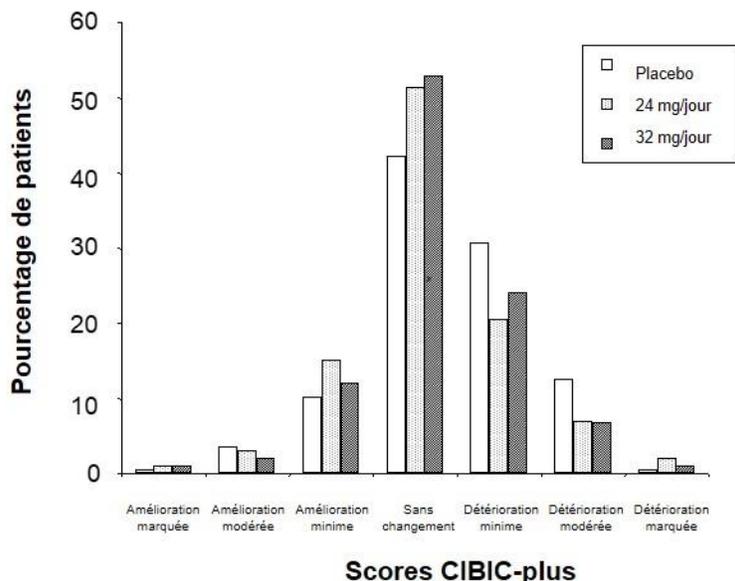


Variation des scores ADAS-cog				
Traitement	-10	-7	-4	0
Placebo	2,3 %	5,6 %	16,4 %	45,5 %
24 mg/jour	5,8 %	14,0 %	34,3 %	63,8 %
32 mg/jour	7,7 %	13,4 %	25,8 %	61,2 %

Effets sur les scores CIBIC-plus

La Figure 6 est un histogramme représentant la distribution en pourcentage des scores CIBIC-plus des patients affectés à chacun des trois groupes de traitement. La différence en termes de score moyen entre les groupes de traitement avec la galantamine 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 6 : Distribution des scores CIBIC-plus à la 26e semaine (population en intention de traiter)



Âge, sexe et origine ethnique

L'âge, le sexe et l'origine ethnique du patient ne permettent pas de prédire la réponse au traitement.

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

Au bout de six mois, les capsules de bromhydrate de galantamine à libération prolongée ont entraîné une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo sur l'échelle ADAS-Cog-11 mais non sur l'échelle CIBIC-plus. Les capsules de bromhydrate de galantamine à libération prolongée se sont avérées statistiquement supérieures au placebo sur l'échelle ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*), un paramètre d'efficacité secondaire. Le bromhydrate de galantamine en comprimés à libération immédiate a obtenu des résultats semblables en matière d'efficacité dans le cadre de cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 6 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 6 : 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 4 5	<p>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.</p>
Souris	p.o. (gavage)	2/sexe/gr.	4, 8, 12, 16, 20, 25 ^b	non déterminée	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Espèce/ Souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux par groupe	Doses ^a (mg/kg/jour)	DL ₅₀ (mg/kg)	Récapitulation des signes toxiques
	p.o. (gavage)	5/sexe/gr.	20, 20, 28 ^c		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	Étude de 1 semaine : 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.
	Dose i.v. unique (bolus)	5/sexe/gr.	4,8; 4,8; 12 ^c		Étude de 2 semaines : Tremblements, hypo-activité.
Rat	p.o. (gavage)	5/sexe/gr.	0,4; 1,6; 8; 40	50	Jusqu'à 8 mg/kg, tous les rats ont survécu. 40 mg/kg = 1/5 (M et F) mort dans les 5 heures suivant l'administration; signes cliniques sévères : tremblements, salivation, convulsions cloniques, dyspnée, chromodacryorrhée, taches au périnée, réduction de la quantité de fèces ou taches sur le pelage jusqu'au jour 4. 8 mg/kg = tremblements, taches au périnée et fèces glaireuses le jour de l'administration.
Rat	p.o. (gavage)	2 ou 5/sexe/gr.	1,6; 4; 12; 36	> 45	Tous les rats, à l'exception d'une F du groupe ayant reçu une dose de 36 mg/kg, ont survécu à l'étude. 4 et 12 mg/kg = tremblements chez les F dans l'heure suivant l'administration. 36 mg/kg = tremblements, chromodacryorrhée, larmolements, salivation, taches au périnée et fèces molles ou glaireuses le jour de l'administration chez les individus des deux sexes. Des taches au périnée ont continué de se produire pendant tout le jour 1.

Espèce/ Souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux par groupe	Doses ^a (mg/kg/jour)	DL ₅₀ (mg/kg)	Récapitulation des signes toxiques
Rat	p.o. (gavage)	2/sexe/gr.	4, 8, 12, 16, 20 ^b	non déterminée	Jusqu'à 20 mg/kg de gal. (0,8 % et 2 %), tous les rats ont survécu. Gal. 0,8 % à toutes les doses et gal. 2 % à 12 mg/kg ou plus : tremblements et hypoactivité observés. Tous les rats ayant reçu jusqu'à 20 mg/kg de norgalantamine sont restés sans anomalie clinique particulière.
	p.o. (gavage)	5/sexe/gr.	24, 24, 32 ^c		24 mg/kg gal. (0,8 %) = tremblements. 24 mg/kg gal (2 %) = tremblements, hypoactivité et taches sur le pelage. 32 mg/kg (norgal.) = tremblements, hypoactivité, taches sur le pelage. Les animaux ne présentant pas de taches sur le pelage ont retrouvé leur état normal 4 heures après l'administration, tandis que ceux au pelage taché l'ont retrouvé 24 heures après l'administration.
Rat	i.v. (bolus)	2/sexe/gr.	3,2; 8; 12; 20; 32 ^{b,d}	non déterminée	4,8 mg/kg (0,8 %) = 1 M mort. 6,4 mg/kg (0,8 %) = 2 M + 1 F morts. 8 mg/kg (0,8 %) = 2 M + 2 F morts. Tous les M ayant reçu 4,8 mg/kg ou plus, et les F ayant reçu 6,4 mg/kg, ont présenté tremblements, hypoactivité et horripilation. 3,2 mg/kg (2 %) = 1 M mort. 8 mg/kg (2 %) = 2 M + 2 F morts. Le M survivant ayant reçu 3,2 mg/kg était hypo-actif après l'administration. 12 mg/kg (norgal.) = 1 mort. 20 mg/kg (norgal.) = 2 M morts. 32 mg/kg (norgal.) = 1 M + 2 F morts. Tremblements observés avant la mort. Rats ayant reçu 12 mg/kg ou plus : hypoactivité, horripilation, salivation excessive et respiration difficile observées.
	i.v. (bolus)	5/sexe/gr.	3,2; 3,2; 9,6 ^c		3,2 mg/kg gal. (0,8 et 2 %) = tremblements et hypoactivité qui ont disparu 2 heures après administration. 9,6 mg/kg (norgal.) = 1 M mort, tremblements et hypoactivité.
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

Espèce/ Souche	Voie d'administration	Nombre d'animaux par groupe	Doses ^a (mg/kg/jour)	DL ₅₀ (mg/kg)	Récapitulation des signes toxiques
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.

d. En raison d'une mortalité inattendue à 8 mg/kg, les doses prévues de galantamine (0,8 %) et de galantamine (2 %) ont été ramenées à 1,6; 3,2; 6,4 et 8 mg/kg et à 0,8; 1,6; 2,4; 3,2 et 8 mg/kg, 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 7.

Tableau 7 : 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 qui 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 = larmoiements; 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.

Espèce, âge, n ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin., dose ^a (mg/kg/jour), durée	Résultats
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, larmolements, 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 larmolement, 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.
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.

Espèce, âge, n ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin., dose ^a (mg/kg/jour), durée	Résultats
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.
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.

Espèce, âge, n ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin., dose ^a (mg/kg/jour), durée	Résultats
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.
DMT : Dose maximale tolérée.

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).

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 8 expose en détail les résultats de ces études.

Tableau 8 : Études de mutagénicité 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.

Espèce/dose (mg/kg/jour)/voie	Paramètres évalués	Résultats/observations
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.

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 9.

Tableau 9 : 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	<p><u>Mère</u> : signes cliniques, mortalité, poids corporel, consommation alimentaire, surveillance du cycle œstral, accouplement, surveillance de la mise bas, nécropsie.</p> <p><u>Portée</u> : taille de la portée, malformations, signes cliniques et mortalité, poids corporel, nécropsie.</p>	<p>32 mg/kg = M et F prématurément sacrifiés après une administration de 10 jours, à la suite de signes cliniques indésirables 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.</p> <p>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.</p>
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.	<p>2 mg/kg = aucune toxicité chez l'adulte, aucun effet défavorable chez le raton.</p> <p>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) des fœtus. 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</p>

Espèce Dose (mg/kg/jour) Voie Nombre/sexe	Paramètres évalués	Résultats/observations
		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: 24 p.o. (gavage) 3 F/3 F	Mortalité, signes cliniques et DMT, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie.	<p><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).</p> <p><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.</p>
Lapin 4, 12, 24, 32 p.o. (gavage) 20 F (4 groupes)	<p><u>Mère</u> : mortalité et signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie, gravidité, nombre de corps jaunes, nombre et répartition des sites de nidation.</p> <p><u>Fœtus</u> : anomalies externes, poids corporel, sexe.</p>	<p><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.</p> <p><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.</p>
Lapin 4, 12, 28, 40 p.o. (gavage) 20 F (4 groupes)	<p><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.</p>	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

Espèce Dose (mg/kg/jour) Voie Nombre/sexe	Paramètres évalués	Résultats/observations
	<u>Fœtus</u> : anomalies externes/internes et squelettiques, poids corporel, sexe.	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)	<p><u>Mère</u> : signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, nécropsie, observations sur la mise bas, taille de la portée.</p> <p><u>Génération F1 durant l'allaitement</u> : poids corporel selon le sexe, signes cliniques et malformations, nécropsie des rats sacrifiés, croissance durant l'allaitement.</p> <p><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.</p> <p><u>Femelles F2</u> : gravidité, nombre de corps jaunes, nombre et répartition des sites de nidation.</p>	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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPAT-galantamine ER bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée, norme interne

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PAT-galantamine ER** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PAT-galantamine ER**.

Pourquoi PAT-galantamine ER est-il utilisé?

PAT-galantamine ER est utilisé pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer (un type de démence) en phase légère à modérée.

Comment PAT-galantamine ER agit-il?

PAT-galantamine ER appartient à un groupe de médicaments appelé « inhibiteurs de la cholinestérase ». Une quantité faible d'acétylcholine dans le cerveau pourrait être la cause de la maladie d'Alzheimer. PAT-galantamine ER aide à augmenter la quantité d'acétylcholine dans le cerveau, améliorant ainsi la mémoire.

Quels sont les ingrédients dans PAT-galantamine ER?

Ingrédient médicamenteux : bromhydrate de galantamine

Ingrédients non médicamenteux : phtalate de diéthyle, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, polyéthylèneglycol, sphères de sucre (saccharose et amidon), dioxyde de titane. 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.

PAT-galantamine ER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas PAT-galantamine ER si :

vous ou la personne dont vous vous occupez :

- êtes allergique :
 - au bromhydrate de galantamine;
 - à tout ingrédient non médicamenteux présent dans ce médicament;
 - à un type de médicament semblable au bromhydrate de galantamine;
- êtes âgé de moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PAT-galantamine ER, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- un trouble cardiaque;
- un ulcère ou des antécédents d'ulcères de l'estomac ou de l'intestin;

- une obstruction dans l'estomac ou dans les intestins;
- des manifestations épileptiques [crises] (comme l'épilepsie);
- des difficultés à contrôler les mouvements de votre corps ou de vos membres (troubles extrapyramidaux);
- une maladie respiratoire qui gêne la respiration (p. ex. asthme ou maladie pulmonaire obstructive);
- des difficultés à uriner;
- un 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}]);
- des problèmes de foie ou de rein;
- une grossesse ou un projet de grossesse;
- un allaitement ou un projet d'allaitement;
- une opération prévue ou que vous avez subie sous anesthésie générale (médicament qui endort).

Autres mises en garde à connaître :

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez

- une éruption cutanée ou une inflammation;
- des ampoules; ou
- une enflure de la peau.

Informez aussi votre médecin si vous avez eu une chirurgie récente de l'estomac, des intestins ou de la vessie.

PAT-galantamine ER peut entraîner une perte de poids. Votre médecin surveillera régulièrement votre poids pendant que vous prenez PAT-galantamine ER.

Conduire et utiliser des machines : Le médecin vous dira si la maladie permet la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines en toute sécurité. PAT-galantamine ER pourrait causer des étourdissements ou de la somnolence, surtout durant les premières semaines du traitement. Si tel est le cas, il ne faut pas prendre le volant ni utiliser d'outils ou de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou les médicaments alternatifs.

PAT-galantamine ER ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui agissent de façon semblable.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PAT-galantamine ER :

- les anticholinergiques (comme les médicaments contre la diarrhée, la maladie de Parkinson ou les spasmes des voies respiratoires);
- les médicaments destinés au traitement de certains troubles cardiaques ou d'une tension artérielle élevée (comme la digoxine ou les bêta-bloquants);
- les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou l'acide acétylsalicylique (AAS [ASPIRIN]) à fortes doses, lesquels peuvent augmenter le risque d'ulcères;
- les antidépresseurs (comme l'amitriptyline, la fluoxétine, la fluvoxamine ou la paroxétine);

- le kétoconazole (un antifongique);
- l'érythromycine (un antibiotique);
- la quinidine (pour les battements irréguliers du cœur).

PAT-galantamine ER pourrait perturber l'action de certains anesthésiques. Si vous devez subir une opération sous anesthésie générale, dites à votre médecin longtemps à l'avance que vous prenez PAT-galantamine ER.

Comment prendre PAT-galantamine ER :

- Prenez PAT-galantamine ER exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit.
- Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- Avalez les capsules entières avec des liquides.
- Prenez PAT-galantamine ER aussi longtemps que vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sauf si votre professionnel de la santé vous le demande.

Dose habituelle :

Prenez votre dose de PAT-galantamine ER une fois par jour, le matin, avec de l'eau ou un autre liquide. Essayez de prendre PAT-galantamine ER avec des aliments.

- La dose de départ habituelle est de 8 mg, prise une fois par jour.
- Votre médecin pourrait augmenter la dose graduellement, toutes les 4 semaines ou plus, jusqu'à la dose qui vous convient.
- La dose maximale est de 24 mg, prise une fois par jour.

NE PRENEZ PAS plus d'une capsule par jour à moins d'indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes atteint de troubles du foie ou des reins, votre médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de PAT-galantamine ER, ou il pourrait décider que ce médicament ne vous convient pas.

Pendant que vous prenez PAT-galantamine ER, buvez beaucoup de liquide pour rester hydraté.

Votre médecin devra vous voir régulièrement afin de vérifier que ce médicament agit bien et voir comment vous vous sentez.

RAPPELEZ-VOUS : Ce médicament a été prescrit pour vous. Seul le médecin peut vous le 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 que les vôtres.

Surdosage :

Les signes de surdosage peuvent comprendre :

- nausées et vomissements sévères, crampes abdominales, transpiration;
- faiblesse des muscles, difficulté à respirer;
- manifestations épileptiques (crises);
- faible tension artérielle, rythme cardiaque anormal pouvant causer une perte de connaissance.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PAT-galantamine ER, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de PAT-galantamine ER, ne vous inquiétez pas. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure normale. NE PRENEZ PAS deux doses à la fois.

Si vous n'avez pas pris de dose pendant quelques jours ou pendant plus longtemps, NE RECOMMENCEZ PAS le traitement avant d'avoir communiqué avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PAT-galantamine ER?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PAT-galantamine ER. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- douleurs abdominales, diarrhée, indigestion, perte d'appétit
- difficulté à avaler
- perte de poids
- bouffées de chaleur
- déshydratation (parfois grave)
- faiblesse
- fièvre
- malaise
- crampes dans les jambes
- spasmes musculaires
- fourmillements dans les mains ou les pieds
- tintements d'oreilles
- maux de tête
- étourdissements
- vision trouble
- fatigue, somnolence ou insomnie
- dépression
- écoulement nasal
- transpiration
- infection urinaire, incontinence
- chutes entraînant parfois des blessures
- tremblements

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Changements de comportement : agitation et agressivité		✓	
Évanouissements		✓	
Tension artérielle élevée : maux de tête, étourdissements, troubles de la vision, essoufflement	✓		
PEU COURANT			
Problèmes de rythme cardiaque : battements cardiaques irréguliers			✓
Crise cardiaque : douleur ou serrement dans la poitrine			✓
Manifestations épileptiques : crises ou convulsions			✓
Accident vasculaire cérébral (AVC) : apparition soudaine de faiblesse ou d'engourdissement du visage, des bras ou des jambes (surtout d'un seul côté), d'empâtement de la parole (difficultés d'élocution) ou de problèmes de vision			✓
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère pouvant survenir lors du passage d'une position couchée ou assise à une position debout	✓		
Confusion sévère			✓
RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Pensées suicidaires ou d'automutilation			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Ulcère de l'estomac et hémorragie gastro-intestinale : sang dans les selles, selles noires, poisseuses, ou vomissements de sang			✓
Troubles extrapyramidaux : difficultés à contrôler les mouvements du corps ou des membres comprenant, mais sans s'y limiter, raideur des membres, tremblement des mains, spasmes du corps, yeux qui roulent vers le ciel, exagération des réflexes, bave, difficulté à bouger comme désiré et au moment voulu			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Baisse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaise général		✓	
Hallucinations : voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas			✓
Syndrome de Stevens-Johnson : éruption cutanée sévère avec ampoules et peau qui pèle, surtout autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux			✓
Pustulose exanthématique aiguë généralisée : éruption cutanée rouge couverte de petites bosses remplies de pus qui peuvent se propager sur tout le corps, parfois accompagnée de fièvre			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Érythème polymorphe : éruption cutanée qui peut être accompagnée d'ampoules et de taches ayant l'aspect de petites cibles			✓

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

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé. Si vous constatez des effets secondaires sévères, arrêtez le médicament et communiquez immédiatement avec le médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou en

- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

PAT-galantamine ER doit être conservé dans un endroit sec et frais (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Les médicaments ne peuvent être conservés que pendant une période limitée. Par conséquent, n'utilisez pas PAT-galantamine 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.

Pour en savoir davantage au sujet de PAT-galantamine ER :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce

document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.janssen.com/canada, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 28 juin 2021.

Marques de commerce utilisées sous licence. Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.