FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REMINYL 4 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 mL de solución oral contiene 4 mg de galantamina (como bromhidrato)

Excipientes con efecto conocido

parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.
Solución oral transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reminyl está indicado en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar el tratamiento

El posible diagnóstico de una demencia de tipo Alzheimer debe confirmarse adecuadamente de acuerdo a las guías clínicas actuales (ver sección 4.4).

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/día (4 mg 2 veces al día) durante 4 semanas.

Dosis de mantenimiento

La tolerancia y dosificación de galantamina debe revaluarse de forma regular, preferiblemente a los 3 meses después de iniciar el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de galantamina y la tolerancia de los pacientes al tratamiento, deberá seguirse evaluando periódicamente de acuerdo con las guías clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento podrá continuarse mientras exista un beneficio terapéutico favorable y el paciente tolere el tratamiento con galantamina. En caso de que no haya evidencia de un efecto terapéutico o el paciente no tolere el tratamiento, deberá de valorarse la interrupción del tratamiento con galantamina.

La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día (8 mg dos veces al día) y se debe mantener a los pacientes con 16 mg/día durante 4 semanas como mínimo.

Se considerará de forma individual la posibilidad de un aumento de la dosis de mantenimiento a 24 mg/día (12 mg dos veces al día) tras una valoración adecuada, que incluya una evaluación del beneficio clínico y de la tolerabilidad.

Se debe considerar una reducción de la dosis a 16 mg/día en aquellos pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren una dosis de 24 mg/día.

Retirada del tratamiento

No se produce efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento (p. ej., en la preparación para la cirugía).

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 5.2).

En los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥9 ml/min no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Está contraindicado el uso de galantamina en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave se puede producir una elevación de las concentraciones plasmáticas de la galantamina (ver sección 5.2).

En base al modelo farmacocinético, en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (puntuación de ChildPugh de 7-9), se recomienda comenzar la administración con 4 mg una vez al día, tomados preferentemente por la mañana, durante 1 semana como mínimo. A continuación, deben seguir con 4 mg 2 veces al día durante al menos 4 semanas.

En estos pacientes, las dosis diarias no deben superar los 8 mg 2 veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de ChildPugh superior a 9), está contraindicado el uso de galantamina (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario realizar ajustes de la dosis.

Tratamiento concomitante

En pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o del CYP3A4 se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de galantamina en la población pediátrica.

Forma de administración

Reminyl solución oral se debe administrar por vía oral, dos veces al día, preferiblemente con el desayuno y con la cena. Debe asegurarse la ingesta adecuada de fluidos durante el tratamiento (ver sección 4.8).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Debido a que no se dispone de datos sobre el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de ChildPugh superior a 9) y en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min, está contraindicada la administración de galantamina en estos pacientes. Galantamina está contraindicada en pacientes que tienen tanto insuficiencia renal como insuficiencia hepática significativas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tipos de demencia.
Reminyl está indicado en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de leve a moderadamente grave. No se ha demostrado el beneficio de galantamina en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria. En 2 ensayos clínicos de 2 años de duración en pacientes con deterioro cognitivo leve (deterioro de memoria moderado que no cumplen los criterios de demencia de tipo Alzheimer), el tratamiento con galantamina no demostró ningún beneficio sobre el deterioro cognitivo ni disminuyó la conversión clínica a demencia. La tasa de mortalidad en el grupo tratado con galantamina fue significativamente mayor que en el grupo placebo, 14/1.026 (1,4%) en los pacientes tratados con galantamina y 3/1.022 (0,3%) en los pacientes a los que se les administró placebo. El motivo de los fallecimientos fue diverso. En el grupo tratado con galantamina, la causa de alrededor de la mitad de los fallecimientos fue de tipo vascular (infarto de miocardio, ictus y muerte súbita). Se desconoce la importancia de este hallazgo en el tratamiento de pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

No se observó aumento de la mortalidad en el grupo tratado con galantamina en un estudio a largo plazo, aleatorizado, controlado con placebo en 2.045 pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. La tasa de mortalidad en el grupo placebo fue significativamente superior que en el grupo tratado con galatamina. Hubo 56/1.021 (5,5%) de muertes en los pacientes tratados con placebo y 33/1.024 (3,2%) de muertes en los pacientes tratados con galantamina (hazard ratios e intervalo de confianza del 95% de 0,58 [0,37 ; 0,89]; p=0,011).

El diagnóstico de demencia de Alzheimer debe realizarlo un médico con experiencia y siguiendo las directrices actuales. El tratamiento con galantamina se debe realizar bajo supervisión médica y sólo se iniciará si se puede contar con un cuidador que vigile regularmente la ingesta del medicamento por parte del paciente.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens--Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda) en pacientes que reciben Reminyl (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes sean informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y que se suspenda el uso de Reminyl tras la primera aparición de erupción cutánea.

Control del peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la galantamina, se ha asociado a pérdida de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento, se deberá vigilar el peso de los pacientes.

Estados que requieren precaución

Como sucede con otros colinomiméticos, la galantamina debe administrarse con cautela en las siguientes enfermedades:

Trastornos cardiacos

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca, incluyendo bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nódulo auriculoventricular (ver sección 4.8). Los posibles efectos de esta acción pueden ser especialmente importantes en pacientes con "síndrome del seno enfermo" u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular así como en aquellos que utilizan de forma concomitante medicamentos que reducen significativamente la frecuencia

cardiaca, tales como digoxina y betabloqueantes o en pacientes con alteración de electrolitos no corregida (por ejemplo: hiperpotasemia, hipopotasemia).

Se debe tener precaución cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedades cardiovasculares, por ejemplo en pacientes que hayan sufrido recientemente un infarto de miocardio o en pacientes en los que se diagnostique fibrilación auricular, bloqueo cardiaco de segundo grado o mayor, angina de pecho inestable o insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente grupo NYHA III-IV.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc en pacientes que utilizan dosis terapéuticas de galantamina y casos de torsade de pointes en asociación con sobredosis (ver sección 4.9). Por tanto, galantamina se debe utilizar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc, o en pacientes con enfermedad cardíaca o trastornos electrolíticos preexistentes relevantes.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observó un aumento de la incidencia de ciertos efectos adversos cardiovasculares (ver sección 4.8).

Trastornos gastrointestinales

Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar úlceras pépticas, como los que presentan historial de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer estas enfermedades, incluyendo aquellos que reciben concomitantemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), deberán ser vigilados ante la posible aparición de síntomas. No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucción gastrointestinal o convalecientes de cirugía gastrointestinal.

Trastornos del sistema nervioso

Se han notificado convulsiones con galantamina (ver sección 4.8). La actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Un incremento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas relacionados con los trastornos extrapiramidales (ver sección 4.8).

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observaron con poca frecuencia efectos adversos cerebrovasculares (ver sección 4.8). Esto debería tenerse en cuenta cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Los colinomiméticos deben prescribirse con cautela en pacientes con historia de asma grave, de enfermedad pulmonar obstructiva o de infecciones pulmonares activas (por ejemplo: neumonía).

Trastornos renales y urinarios

No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con retención urinaria o que se recuperan de cirugía vesical.

Intervenciones quirúrgicas y médicas

Galantamina, como colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

Excipientes de Reminyl solución oral

Reminyl solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 6 ml de Reminyl 4mg/ml solución oral (equivalente a la dosis máxima por día de Reminyl); esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, no se debe administrar galantamina junto a otros colinomiméticos (tales como ambenonio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina administrada sistémicamente). La galantamina tiene el potencial para antagonizar el efecto de los fármacos anticolinérgicos. Si la medicación anticolinérgica, como atropina, se interrumpe de manera brusca, existe un riesgo potencial de exacerbación de los efectos de la galantamina. Como era de esperar con los colinomiméticos, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica con medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca tales como, digoxina, betabloqueantes, ciertos agentes bloqueadores de los canales de calcio y amiodarona. Se debe tener precaución con medicamentos que tienen potencial para causar *torsade de pointes.* En estos casos debe considerarse la posibilidad de realizar un ECG.

Galantamina, como colinomimético, es probable que incremente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

Interacciones farmacocinéticas

En la eliminación de galantamina intervienen varias vías metabólicas y la excreción renal. La posibilidad de interacciones clínicamente relevantes es baja. Sin embargo, la aparición de interacciones significativas puede ser clínicamente relevante en casos individuales.

La administración concomitante con alimentos reduce la velocidad de absorción de la galantamina pero no afecta a la magnitud de la absorción. Se recomienda tomar Reminyl con alimentos para reducir al mínimo los efectos secundarios colinérgicos.

Otros medicamentos que afectan al metabolismo de galantamina

Estudios formales de interacción con medicamentos han demostrado un aumento de la biodisponibilidad de la galantamina en aproximadamente 40% durante la administración concomitante con paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6) y en 30% y 12% durante el tratamiento con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores del CYP3A4). Por lo tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6 (ej. quinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (ej ketoconazol o ritonavir) los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de las reacciones adversas colinérgicas, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, se considerará, basándonos en la tolerabilidad, una reducción de la dosis de mantenimiento de la galantamina (ver sección 4.2).

Memantina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), no tuvo efecto sobre la farmacocinética de galantamina (como Reminyl 16 mg cápsulas de liberación prolongada una vez al día) en estado estacionario, a una dosis de 10 mg una vez al día durante dos días y a continuación 10 mg dos veces al día durante 12 días.

Efecto de la galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

La galantamina a dosis terapéuticas 24 mg/día no tuvo efecto sobre la cinética de digoxina aunque pueden aparecer interacciones farmacodinámicas (ver también interacciones farmacodinámicas).

La galantamina a dosis terapéuticas 24 mg/día no tuvo efecto en la cinética y el tiempo de protrombina de la warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo para la galantamina. Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se deberá actuar con cautela cuando se prescriba el fármaco a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si la galantamina se excreta por la leche materna ni se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que siguen tratamiento con galantamina no deben amamantar a sus hijos.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de galantamina sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galantamina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es de pequeña a moderada. Los síntomas incluyen mareos y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La tabla a continuación muestra los datos obtenidos con Reminyl en ocho ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo (N=6.502), cinco ensayos clínicos abiertos (N=1.454) y de las notificaciones espontáneas tras la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). Estas reacciones adversas se produjeron principalmente durante el período de ajuste de la dosis, tuvieron una duración inferior a una semana en la mayor parte de los casos y la mayoría de los pacientes sólo experimentaron un episodio. En estos casos puede ser útil la prescripción de antieméticos y la administración de una ingesta adecuada de líquidos.

Estimación de la frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (<1/10.000).

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacción adversa** **Frecuencia**			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Deshidratación	

Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones; Depresión	Alucinaciones visuales; Alucinaciones auditivas; Pesadilla	
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargo	Parestesia; Pérdida del gusto; Hipersomnia; Convulsiones* Trastorno extrapiramidal	

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacción adversa** **Frecuencia**			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardiacos		Bradicardia	Extrasístoles supraventriculares; Bloqueo auriculoventricular de primer grado; Bradicardia sinusal; Palpitaciones	Bloqueo auriculoventricular completo
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; Rubor	
Trastornos gastrointestina-les	Vómitos; Náuseas	Dolor abdominal; Dolor de la parte alta del abdomen; Diarrea; Dispepsia; Malestar abdominal	Arcadas	
Trastornos hepatobilia -res				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens-Johnson; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Eritema multiforme
Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa Frecuencia			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga; Astenia; Malestar		
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso	Aumento de los enzimas hepáticos	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas; Laceración		

*****Efectos de clase notificados con medicamentos inhibidores de la aceticolinesterasa para el tratamiento de la demencia, incluyen convulsiones/crisis (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se supone que los signos y síntomas de una sobredosis importante de galantamina serán similares a los de la sobredosis de otros colinomiméticos. Estos efectos afectan por lo general al sistema nervioso central, al sistema nervioso parasimpático y a la unión neuromuscular. Además de la debilidad muscular o las fasciculaciones, pueden desarrollarse algunos o todos los signos de una crisis colinérgica: náuseas intensas, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, micción, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. El incremento de la debilidad muscular junto a la hipersecreción traqueal y al broncoespasmo, pueden poner en peligro la vía respiratoria.

Existen informes de post-comercialización, en los que se comunicaron casos de *torsade de pointes*, prolongación del QT, bradicardia, taquicardia ventricular y pérdida momentánea de consciencia asociados a sobredosis accidentales de galantamina. Se ha dado un caso en el que en un solo día la dosis ingerida fue ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total).

Se comunicaron dos casos más de toma accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor de pecho subesternal) y uno de 40 mg (vómitos) que dieron lugar a períodos de hospitalizaciones breves para observación con recuperación completa. Un paciente, al que se le prescribió 24 mg/día y que tenía un historial de alucinaciones durante los dos años anteriores, recibió equivocadamente 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que requirieron

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hospitalización. Otro paciente, al que se prescribió 16 mg/día de solución oral, inadvertidamente tomó 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y presíncope una hora después, el cual necesitó tratamiento hospitalario. Sus síntomas se resolvieron en 24 horas.

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, deberán utilizarse medidas de apoyo general. En casos graves, se pueden utilizar anticolinérgicos, como atropina, como antídotos generales para los colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg por vía intravenosa, basándose las dosis posteriores en la respuesta clínica.

Dada la continua evolución de las estrategias para el tratamiento de los casos de sobredosis, lo más aconsejable sería ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar cuáles son las últimas recomendaciones para el tratamiento de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidemencia, código ATC: N06DA04.

Mecanismo de acción

La galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la fijación a un lugar alostérico del receptor. En consecuencia, en pacientes con demencia tipo Alzheimer se puede conseguir un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociada a una mejora de la función cognitiva.

Estudios clínicos

Las posologías de galantamina con las que se ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados con placebo con una duración de 5 a 6 meses fueron 16, 24 y 32 mg/día. Se determinó que, de estas dosis, 16 y 24 mg/día tenían la mejor relación beneficio/riesgo y son las dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de la galantamina se ha demostrado utilizando medidas de resultados que evalúan los tres complejos sintomáticos principales de la enfermedad y una escala global: ADAS-Cog (el rendimiento basado en la medida de las capacidades cognitivas), DAD y ADCS-ADL- Inventory (medidas de las actividades básicas e instrumentales de la vida cotidiana), Neuropsychiatric Inventory (una escala de medida de los trastornos de conducta) y CIBIC-plus (una valoración global realizada por un médico independiente basándose en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

Análisis agregado de los pacientes respondedores basado en al menos 4 puntos de mejora en el ADAS-Cog/11 en comparación con el valor basal y CIBIC-plus sin modificación + mejoría (1-4) y puntuación de las DAD/ADL sin modificación + mejoría. Ver la siguiente tabla.

	Mejoría mínima de 4 puntos con respecto al valor basal en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus sin modificación + mejoría					
	Variación del DAD ≥ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (Mes 6)			Variación del ADCS/ADLInventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Mes 5)		
Tratamiento	N	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo	N	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			Dif (95%CI)	valor p†			Dif (95%CI)	valor p †
ITT clásica#								
Placebo	422	21 (5,0)	-	-	273	18 (6,6)	-	-
Gal 16 mg/día	—	—	-	-	266	39 (14,7)	8,1(3, 13)	0,003
Gal 24 mg/día	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7(3, 14)	0,002
*LOCF tradicional.								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17 (6,5)	-	-
Gal 16 mg/día	-	-	-	-	253	36 (14,2)	7,7(2, 13)	0,005
Gal 24 mg/día	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3(4, 15)	0,001

ITT: Por intención de tratar
† Prueba CMH de diferencia con el placebo
*LOCF: Última observación llevada a cabo

Demencia vascular o enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular

Los resultados de un ensayo, doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas de duración, en el cual fueron incluidos pacientes con demencia vascular y pacientes con demencia de tipo Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante ("demencia mixta"), indicaron que el efecto sintomático de la galantamina es mantenido en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (ver sección 4.4). En un análisis de subgrupo post-hoc, no se observó efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con solo demencia vascular.

En un segundo ensayo, controlado con placebo, de 26 semanas de duración, en el que se incluyeron pacientes con probable demencia vascular, no se demostró un beneficio clínico del tratamiento con galantamina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La galantamina es un compuesto alcalino con una constante de ionización (pKa 8,2). Es ligeramente lipofílico y tiene un coeficiente de partición (Log P) entre n-octanol/solución tampón (pH 12) de 1,09. La solubilidad en agua (pH 6) es de 31 mg/ml. La galantamina tiene tres centros quirales. La forma de producción natural es S, R, S. La galantamina es metabolizada parcialmente por varios citocromos, principalmente CYP2D6 y CYP3A4. Se ha demostrado que algunos de los metabolitos formados durante la degradación de la galantamina son activos *in vitro,* pero carecen de relevancia *in vivo.*

Absorción

La absorción es rápida, con un t_{max} aproximado de 1 hora tanto con los comprimidos como con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de la galantamina es elevada, 88,5 ± 5,4%. La presencia de alimentos retrasa la velocidad de absorción y reduce la C_{max} un 25% aproximadamente, sin afectar a la magnitud de la absorción (AUC).

Distribución

El volumen medio de distribución es de 175 L. La unión a proteínas plasmáticas es baja, 18%.

Biotransformación

Hasta un 75% de la galantamina administrada se elimina vía metabolismo. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 interviene en la formación de la O-desmetilgalantamina y el CYP3A4 interviene en la formación de la N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de la radiactividad total en orina y heces no

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

presentan diferencias entre los metabolizadores CYP2D6 rápidos y lentos. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina sin modificar y su glucurónido suponen la mayor parte de la radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina) se pudo detectar en su forma no conjugada en plasma de metabolizadores lentos y rápidos después de administraciones únicas. La norgalantamina fue detectable en plasma de pacientes después de administraciones repetidas, pero sin llegar a representar más del 10% de los niveles de la galantamina. Estudios *in vitro* indicaron que la potencia inhibitoria de la galantamina en las principales formas del citocromo P450 humano es muy baja.

Eliminación

La concentración plasmática de la galantamina desciende de manera biexponencial, con una semivida terminal del orden de 7-8 horas en sujetos sanos. El aclaramiento, tras administración oral, en la población estudiada es de unos 200 ml/min con una variabilidad intersujetos del 30% según se deriva del análisis poblacional. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de ^{3}H-galantamina, el 90-97% de la radiactividad se recupera en orina y el 2,2-6,3% en las heces. Después de la infusión intravenosa y de la administración oral, el 18-22% de la dosis se excretó en la orina en forma de galantamina sin modificar en 24 horas, con un aclaramiento renal de 68,4 ± 22,0 ml/min, lo que representa un 20-25% del aclaramiento plasmático total.

Linealidad de la dosis

Después de la administración oral repetida de 12 mg y 16 mg de galantamina en comprimidos 2 veces al día, las concentraciones plasmáticas valle y máxima medias oscilaron entre 29 -97 ng/ml y 42 -137 ng/ml. La farmacocinética de la galantamina es lineal dentro del intervalo de dosis de 4 -16 mg dos veces al día. En pacientes tratados con 12 mg ó 16 mg dos veces al día, no se observó acumulación de galantamina entre los 2 y los 6 meses.

Características en pacientes con la enfermedad de Alzheimer

Los datos de ensayos clínicos en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer son un 30-40% más elevadas que en sujetos jóvenes sanos. De acuerdo con el análisis de la farmacocinética de la población estudiada, el aclaramiento en las mujeres es un 20% más bajo en comparación con los hombres. El aclaramiento de galantamina no se vió afectado de forma importante por la edad o la raza. El aclaramiento de galantamina en metabolizadores lentos para el CYP2D6 es aproximadamente un 25% más bajo que en metabolizadores rápidos, aunque no se observa bimodalidad en la población. Por tanto, no se considera que la característica metabólica del paciente tenga importancia clínica en el conjunto de la población.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de galantamina disminuye al reducirse el aclaramiento de creatinina, según se ha observado en un estudio en sujetos con insuficiencia renal. En comparación con los pacientes con Alzheimer, las concentraciones máximas y valle no aumentaron en los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥9 ml/min. Por lo tanto, no se espera un aumento de los acontecimientos adversos y no es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de ChildPugh de 5-6) fue comparable a la de los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9), el AUC y la semivida de la galantamina presentaban un aumento aproximado del 30% (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

En los grandes ensayos de fase III con una posología de 12 mg y 16 mg 2 veces al día, no se observó una correlación aparente entre concentraciones plasmáticas medias y parámetros de eficacia (es decir, variaciones en el ADAS-Cog 11 y el CIBIC-plus a los 6 meses).

Las concentraciones plasmáticas en pacientes que experimentaron síncope se encontraban dentro de los mismos límites que en otros pacientes tratados con la misma dosis.

Se demuestra que la incidencia de náuseas está relacionada con concentraciones plasmáticas máximas más elevadas (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

Los estudios de toxicidad en la reproducción mostraron en ratas y conejos, un ligero retraso en el desarrollo a las dosis que están por debajo del umbral de toxicidad en mujeres embarazadas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Sacarina sódica
Hidróxido sódico
Agua destilada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de abrirlo por primera vez: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución oral está acondicionada en un frasco de vidrio de color ámbar de 100 ml, un tapón resistente a los niños PP/LDPE y una pipeta de 6 ml LDPE/PS, calibrada en mililitros. La pipeta tiene un volumen mínimo de 0,5 ml y un volumen máximo de 4 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para abrir el frasco y utilizar la pipeta:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fig. 1: El frasco tiene un tapón a prueba de niños y se debe abrir de la siguiente forma:

- Empuje el tapón de rosca hacia abajo al mismo tiempo que lo gira en sentido contrario a las agujas del reloj.

- Una vez desenroscado, quite el tapón.

Fig. 2: Introduzca la pipeta en el frasco.

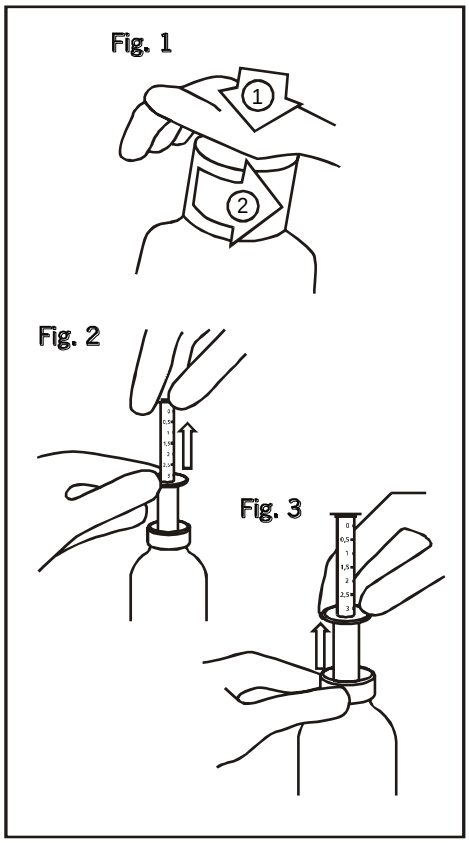
Mientras sujeta el anillo de la base, tire hacia arriba del anillo superior hasta la marca correspondiente al número de mililitros necesarios.

Fig. 3: Sujete el anillo inferior y retire la pipeta del frasco.

Vacíe la pipeta en una bebida no alcohólica deslizando el anillo superior hacia abajo y bébala inmediatamente.

Cierre el frasco.

Enjuague la pipeta con agua.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Essential Pharma Limited
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.388

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 2000
Fecha de la última revalidación: 1 Marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios