

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galantamina Sandoz 4 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución oral contiene 4 mg de galantamina (como hidrobromuro).

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

.

Excipiente(s) con efecto conocido

un ml de solución contiene 0,33 g de sorbitol, 1,66 mg de parahidroxibenzoato de metilo y 0,2 mg de 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

Galantamina 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 se debe confirmar 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 dos veces al día) durante cuatro semanas.

Dosis de mantenimiento

- La tolerancia y dosificación de galantamina se debe reevaluar de forma regular, preferiblemente a los tres meses después de iniciar el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de galantamina y la tolerancia de los pacientes al tratamiento se deberá seguir evaluando periódicamente, de acuerdo con las guías clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento se podrá continuar 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, se deberá de valorar la interrupción del tratamiento.

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 de los beneficios clínicos 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 de moderada a grave se puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de galantamina (ver sección 5.2).

En base al modelo farmacocinético, en pacientes con insuficiencia moderada de la función hepática (puntuación de Child-Pugh 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 dos veces al día durante al menos 4 semanas.

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

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de *Child-Pugh* 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 potentes inhibidores 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

Galantamina 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).

Forma de administración

Galantamina Sandoz solución oral se debe administrar por vía oral, dos veces al día, preferiblemente con el desayuno y con la cena. Se debe asegurar la ingesta adecuada de líquidos 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 *Child-Pugh* superior a 9) y en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min, galantamina está contraindicada en estas poblaciones. Galantamina está contraindicada en pacientes que tengan tanto insuficiencia renal como insuficiencia hepática significativas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tipos de demencia

Galantamina está indicada en pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve o 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 dos años de duración, en pacientes con deterioro cognitivo leve (deterioro de memoria más leve que no cumple los criterios de demencia de tipo Alzheimer), el tratamiento con galantamina no demostró ningún beneficio sobre la ralentización en la evolución del 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. Las causas de los fallecimientos fueron diversas. 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 galantamina. Hubo 56/1021 (5,5%) de muertes en los pacientes tratados con placebo y 33/1.024 (3,2%) de muertes en los pacientes tratados con galantamina (cociente de riesgo 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 guías clínicas 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 galantamina (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 galantamina 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, galantamina se debe administrar con precaución en las siguientes enfermedades:

Trastornos cardiacos

Debido a su actividad farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca (p. ej., bradicardia). 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 o que utilizan, concomitantemente, medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, 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.

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, p.ej., aquellos que presentan historial de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer estas enfermedades, incluyendo aquellos pacientes que estén tomando 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 pacientes 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. En raras ocasiones un incremento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas parkinsonianos.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Los colinomiméticos se deben prescribir con precaución 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 Galantamina 4 mg/ml solución oral

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo/de propilo.

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). Galantamina tiene potencial para antagonizar el efecto de los anticolinérgicos. Si el tratamiento con anticolinérgicos como atropina se interrumpe de forma brusca, existe un riesgo de exacerbación de los efectos de galantamina. Como es 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 se debe considerar 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 galantamina, pero no afecta a la magnitud de la absorción. Se recomienda tomar galantamina con alimentos para reducir al mínimo las reacciones adversas colinérgicas.

Otros medicamentos que afectan al metabolismo de galantamina

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

Memantina, antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), a una dosis de 10 mg al día durante 2 días seguidos de 10 mg dos veces al día, no tuvo efecto sobre la farmacocinética de galantamina (como cápsulas de liberación prolongada, 16 mg una vez al día).

Efecto de galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

No se sabe si galantamina se excreta en la leche materna ni se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por tanto, las mujeres en tratamiento con galantamina no deben dar el pecho.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Galantamina tiene una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: incluyendo síntomas como mareos y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas después de iniciar el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla refleja los datos obtenidos con galantamina en ocho ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego (N = 6.502), cinco ensayos clínicos abiertos (N = 1.454), y de las notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). Se produjo principalmente durante períodos de titulación, con una duración de menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayoría de los pacientes tuvieron un episodio. La prescripción de antieméticos y asegurar una ingesta adecuada de líquidos pueden ser útiles en estos casos.

Las frecuencias están definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) 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	
Trastornos del sistema nervioso		Sincope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargo	Parestesia; Disgesia; Hipersomnias; Convulsiones*	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Bradicardia	Extrasístole supraventricular; Bloqueo atrioventricular de primer grado; Bradicardia sinusal; Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; Rubor	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos; Náuseas	Dolor abdominal; Dolor abdominal superior; Diarrea; Dispepsia; Malestar abdominal	Arcadas	
Trastorno Hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens Johnson; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	
Trastornos generales y alteraciones		Fatiga;		

en el lugar de administración		Astenia ; Malestar		
Exploraciones complementarias		Perdida de peso	Aumento de las enzimas hepáticas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas, Laceración		

*Los efectos de clase notificados con medicamentos inhibidores de acetilcolinesterasa incluyen convulsiones/mareos (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, se pueden desarrollar 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 intervalo 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 de 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 retroesternal) 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 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. Los síntomas se resolvieron en 24 horas.

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, se deberán utilizar medidas de soporte 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 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

Galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, galantamina estimula la acción intrínseca de 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 dosis 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, las de 16 y 24 mg/día tenían la mejor relación beneficio/riesgo y son las dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de 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.

Tratamiento	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/ADL-Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Mes 5)			
	N	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo		N	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo	
			Dif (95%CI)	Valor de p [†]			Dif (95%CI)	Valor de 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 diferenciación con 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 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

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

Absorción

La absorción es rápida, con un $t_{m\acute{a}x}$ aproximado de 1 hora tanto con los comprimidos como con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de galantamina es elevada, $88,5 \pm 5,4\%$. La presencia de alimentos retrasa la velocidad de absorción y reduce la $C_{m\acute{a}x}$ 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%.

Metabolismo o Biotransformación

Hasta un 75% de 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 N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de la radiactividad total en orina y heces, no presentan diferencias entre los metabolizadores CYP2D6 rápidos y lentos. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, galantamina sin modificar y su glucurónido suponen la mayor parte de la radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetilnorgalantamina) se pudo detectar en su forma no conjugada en plasma de metabolizadores lentos y rápidos después de administraciones únicas. 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 galantamina en las principales formas del citocromo P450 humano es muy baja.

Eliminación

La concentración plasmática de 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 interindividual del 30% según se deriva del análisis poblacional. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de ³H-galantamina, el 90-97% de la radiactividad se recupera en orina y el 2,2-6,3% en las heces. Después de la perfusión i.v. 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 $68,4 \pm 22$ ml/min, lo que representa un 20-25% del aclaramiento plasmático total.

Linealidad/ No linealidad

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 galantamina es lineal dentro del intervalo de dosis de 4-16 mg 2 veces al día. En pacientes tratados con 12 mg o 16 mg 2 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 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 galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de *Child-Pugh* 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).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

En los grandes ensayos de fase III con una dosis 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 las dosis que están por debajo del umbral de toxicidad en mujeres embarazadas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)

Solución de sorbitol (70%) no cristalizable (E 420)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Después de la primera apertura del frasco: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de color ámbar, con tapón de plástico (blanco de PP y tipo rosca) a prueba de niños, que contiene 100 ml de solución oral.

Se incluye una jeringuilla dosificadora calibrada y graduada con una escala. La graduación es por cada 0,1 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para abrir el frasco y utilizar la jeringuilla:

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.

Introduzca la jeringuilla 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.

Sujete el anillo inferior y retire la jeringuilla del frasco.

Vacíe la jeringuilla directamente en la boca o en una bebida no alcohólica y bébala inmediatamente.

Cierre el frasco.

Enjuague la jeringuilla con agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Galantamina Sandoz 4 mg/ml solución oral EFG N° Reg.: 73357

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2011.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2017

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