

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galnora 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Galnora 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Galnora 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

8 mg: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 8 mg de galantamina (como bromhidrato).

16 mg: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 16 mg de galantamina (como bromhidrato). 24

mg: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 24 mg de galantamina (como bromhidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación prolongada.

8 mg: Cápsulas duras de color blanco de tamaño 2 (longitud de la cápsula: 17,6 - 18,4 mm) con la inscripción G8. Contiene un núcleo de comprimido de liberación prolongada blanco y ovalado.

16 mg: Cápsulas duras de color rosa de tamaño 1 (longitud de la cápsula: 19,0 - 19,8 mm) con la inscripción G16. Contiene dos núcleos de comprimidos de liberación prolongada blancos y ovalados.

24 mg: Cápsulas duras de color naranja de tamaño 0 (longitud de la cápsula: 23,8 – 24,6 mm) con la inscripción G24. Contiene tres núcleos de comprimidos de liberación prolongada blancos y ovalados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

##### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 8 mg/día durante 4 semanas.

##### Dosis de mantenimiento

- La tolerancia y dosificación de galantamina debe reevaluarse 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, 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 y los pacientes deben mantenerse con 16 mg/día durante al menos 4 semanas.
- El aumento a la dosis de mantenimiento de 24 mg/día debe hacerse de forma individualizada, tras una adecuada valoración tanto del beneficio clínico como de la tolerabilidad.
- En los pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren la dosis de 24 mg/día, debe considerarse una reducción de la dosis a 16 mg/día.

#### *Retirada del tratamiento*

No se produce efecto rebote tras la suspensión brusca del tratamiento (por ejemplo, en la preparación para una intervención quirúrgica).

#### Cambio de comprimidos de galantamina o galantamina solución oral a Galnora cápsulas de liberación prolongada

Se recomienda administrar la misma dosis diaria total de galantamina a los pacientes. Los pacientes que cambian a un régimen de dosificación de una vez al día, deben tomar su última dosis de Galnora comprimidos o solución oral por la noche y empezar la mañana siguiente con Galnora cápsulas de liberación prolongada una vez al día.

#### 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  $\geq 9$  ml/min no es necesario ningún ajuste de la dosis. El uso de galantamina está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática o renal de moderada a grave (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, (puntuación de Child-Pugh de 7-9), basándose en un modelo farmacocinético, se recomienda que la dosis de inicio sea una cápsula de liberación prolongada de 8 mg en días alternos, preferentemente por la mañana, durante una semana. A partir de entonces, los pacientes deberían continuar con 8 mg una vez al día durante cuatro semanas. En estos pacientes, la dosis diaria no debe exceder los 16 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh superior a 9), está contraindicado el uso de galantamina (ver sección 4.3).

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

#### Tratamiento concomitante

En pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o del CYP3A4, se debe considerar una reducción de la dosis (ver sección 4.5).

#### Población pediátrica

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

### Forma de administración

Galnora cápsulas de liberación prolongada deben ser administradas por vía oral una vez al día por la mañana, preferentemente con alimento. La cápsula debe ser tragada entera con líquido. Las cápsulas no se pueden ser masticadas o machacadas.

Para pacientes con dificultad para tragar: Las cápsulas pueden ser vaciadas y el núcleo se puede tragar con algo de líquido. El contenido de la cápsula (núcleo del comprimido) no se debe masticar o machacar.

Debe asegurarse una adecuada ingesta de líquido 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 estos pacientes. Galantamina está contraindicada en los pacientes que presentan una insuficiencia renal y hepática significativas.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Tipos de demencia

Galnora está indicado en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de 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 dos 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, 14/1026 (1,4%) en los pacientes tratados con galantamina y 3/1022 (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 2045 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 56/1021 (5,5%) de muertes en los pacientes tratados con placebo y 33/1024 (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 tipo Alzheimer debe hacerse conforme a las directrices actuales por un médico experimentado. El tratamiento con galantamina debe realizarse bajo la supervisión de un médico y sólo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que vigile regularmente la toma del medicamento por el paciente.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda) en pacientes que reciben Galnora (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 Galnora tras la primera aparición de erupción cutánea.

### Control de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, como galantamina, se ha asociado a pérdida de peso en estos pacientes. Se debe vigilar el peso del paciente durante el tratamiento.

### Estados que requieren precaución

Al igual que otros colinomiméticos, galantamina debe administrarse con precaución en las siguientes situaciones:

#### Trastornos cardíacos

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca 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 cardíaca supraventricular así como en aquellos que utilizan de forma concomitante medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca, 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 cardíaco de segundo grado o mayor, angina de pecho inestable o insuficiencia cardíaca 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, por ejemplo, aquellos con antecedentes 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. En casos raros un aumento 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 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 precaución en pacientes con antecedentes de asma grave, 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 obstrucción 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.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, galantamina no debe administrarse concomitantemente con otros colinomiméticos (tales como ambenonio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina administrada sistémicamente). Galantamina posee potencial de 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 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 bloqueantes de los canales de calcio y amiodarona. Se debe tener precaución con aquellos medicamentos que tienen potencial para causar *torsade de pointes*. En estos casos se debería considerar la realización de un ECG.

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

#### Interacciones farmacocinéticas

En la eliminación de galantamina participan 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 alimento reduce la velocidad de absorción de galantamina pero no afecta al grado de absorción. Se recomienda tomar Galnora 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 mostrado un aumento de la biodisponibilidad de galantamina de alrededor del 40 % durante la administración conjunta con paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6) y de un 30% y un 12% durante el tratamiento concomitante con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores del CYP3A4). Por lo tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, paroxetina o fluoxetina) o del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol o ritonavir) los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de reacciones adversas colinérgicas, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, y en función de la tolerabilidad, puede considerarse una reducción de la dosis de mantenimiento de galantamina (ver sección 4.2).

Memantina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), no tuvo efecto sobre la farmacocinética de galantamina de 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 galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

Dosis terapéuticas de galantamina 24 mg/día no tuvieron efecto sobre la cinética de digoxina, aunque pueden producirse interacciones farmacodinámicas (ver también interacciones farmacodinámicas).

Dosis terapéuticas de galantamina 24 mg/día no tuvieron efecto en la cinética ni en el tiempo de protrombina de la warfarina.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición a galantamina en el embarazo. Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se recomienda precaución al prescribirlo a mujeres embarazadas.

##### Lactancia

Se desconoce si galantamina se excreta por la leche materna y no hay estudios en mujeres lactantes. Por lo tanto, las mujeres en tratamiento con galantamina no deben amamantar.

##### Fertilidad

No ha sido evaluado el efecto de galantamina en la fertilidad humana.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galantamina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de pequeña a moderada. Los síntomas incluyen mareo y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas tras iniciar el tratamiento.

#### 4.8. Reacciones adversas

La tabla a continuación muestra los datos obtenidos con galantamina en ocho ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo (N=6.502), cinco ensayos clínicos abiertos (N=1454), y de notificación espontánea postcomercialización. 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.

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el perfil de seguridad con el tratamiento con galantamina cápsulas de liberación prolongada una vez al día fue similar en cuanto a frecuencia y naturaleza a los observados con comprimidos.

Estimación de la frecuencia:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )
- muy raras ( $< 1/10.000$ )
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tipo de órgano	Reacción adversa (frecuencia)			
	Muy	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras

	frecuentes			
<b>Trastornos del sistema inmune</b>			Hipersensibilidad	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito	Deshidratación	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Alucinaciones, depresión	Alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Síncope, mareos, temblor, cefalea, somnolencia, letargo	Parestesia, pérdida del gusto, hipersomnía, convulsiones*	
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Tinnitus	
<b>Trastornos cardiacos</b>		Bradicardia	Extrasístoles supraventriculares, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, palpitaciones	Bloqueo auriculoventricular completo
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	Hipotensión, rubor	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Vómitos, Náuseas	Dolor abdominal, dolor de la parte alta del abdomen, diarrea, dispepsia, malestar abdominal	Arcadas	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens-Johnson; pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Espasmos musculares	Debilidad muscular	
<b>Trastornos generales y</b>		Fatiga,		



<b>alteraciones en el lugar de administración</b>		astenia, malestar		
<b>Exploraciones complementarias</b>		Pérdida de peso	Aumento de los enzimas hepáticos	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Caídas, laceración		

\* Efectos de clase notificados con medicamentos, inhibidores de la acetilcolinesterasa 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, Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

Es previsible que los signos y síntomas de una sobredosis significativa de galantamina sean similares a los de la sobredosis con otros colinomiméticos. Estos efectos afectan generalmente al sistema nervioso central, al sistema nervioso parasimpático y a la unión neuromuscular. Además de debilidad muscular o 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 con la hipersecreción traqueal y el broncoespasmo podría producir compromiso vital de la vía aérea.

Existen informes de post-comercialización en los que se notificaron 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 la dosis ingerida fue ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total) en un solo día.

Se notificaron 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 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, deben usarse medidas generales de soporte vital. En casos graves, se pueden emplear anticolinérgicos, tales como atropina, como un antídoto general para colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg, por vía intravenosa., con dosis adicionales en función de la respuesta clínica.



Dado que las estrategias para el tratamiento de la sobredosis están evolucionando continuamente, es aconsejable ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar 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 mejora la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la unión a un punto alostérico del receptor. En consecuencia, puede lograrse una mayor actividad en el sistema colinérgico asociada a una mejor función cognitiva en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

#### Estudios clínicos

Galantamina se desarrolló originalmente en forma de comprimidos de liberación inmediata para su administración dos veces al día. Las dosis de galantamina eficaces en estos 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 galantamina se ha demostrado mediante los cambios en las puntuaciones de diferentes escalas que evalúan los tres principales complejos sintomatológicos de la enfermedad y una escala global: ADAS-Cog/11 (medida de la cognición basada en la capacidad de ejecución), DAD y ADCS-ADL-Inventory (mediciones de actividades de la vida cotidiana básicas e instrumentales), Neuropsychiatric Inventory (escala que mide trastornos conductuales) y CIBIC-plus (valoración global realizada por un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

**Análisis compuesto de los pacientes respondedores basado en mejoras de al menos 4 puntos en ADAS-cog/11 en comparación con el valor basal y en la puntuación CIBIC-plus sin cambios + mejoría (1-4) y DAD/ADL sin cambios + mejoría. Ver la siguiente tabla.**

Tratamiento	Mejoría mínima de 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus sin cambios + mejoría							
	Cambio en DAD $\geq$ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (Mes 6)				Cambio en ADCS/ADL-Inventory $\geq$ 0 GAL-USA-10 (Mes 5)			
	n	n (%) de responde- dores	Comparación con placebo		n	n (%) de responde- dores	Comparación con placebo	
			Dif (IC 95 %)	valor de <i>p</i>			Dif (IC 95 %)	valor de <i>p</i> <sup>+</sup>
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 de CMH de la diferencia respecto a placebo.

# LOCF: Última observación llevada a cabo.

La eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina se estudió en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, GAL-INT-10, con aumento de dosis cada 4 semanas y régimen posológico flexible de 16 ó 24 mg/día en un tratamiento de 6 meses de duración. Los comprimidos de liberación inmediata de galantamina (Gal-IR) se añadieron como una rama de control activo. Se evaluó la eficacia coprimarios y las puntuaciones de ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus como criterios de eficacia coprimarios y las puntuaciones ADCS-ADL y NPI como criterios secundarios de valoración. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina (Gal-PR) mostraron mejoras estadísticamente significativas en la puntuación de ADAS-Cog/11 en comparación con placebo, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación del CIBIC-plus en comparación con placebo. Las diferencias frente a placebo en la puntuación del ADCS-ADL fueron estadísticamente significativas en la semana 26.

**Análisis compuesto de los pacientes respondedores en la semana 26 basado en mejoras de al menos 4 puntos comparado con el valor basal en ADAS-Cog/11, puntuación total ADL sin cambios + mejoría (0) y no empeoramiento en la puntuación CIBIC-plus (1-4). Ver la siguiente tabla.**

GAL-INT-10	Placebo (n=245)	Gal-IR# (n=225)	Gal-PR* (n=238)	Valor de p (Gal-PR* vs. Placebo)
Respuesta compuesta: n (%)	20 (8,2)	43 (19,1)	38 (16,0)	0,008
# Comprimidos de liberación inmediata				
*Cápsulas de liberación prolongada				

### 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 Trastornos del Sistema nervioso). 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 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 S, R, S es la forma natural. Galantamina es metabolizada parcialmente por diversos citocromos, principalmente el CYP2D6 y el CYP3A4. Se ha demostrado que algunos de los metabolitos formados durante la degradación de galantamina son activos *in vitro*, pero carecen de importancia *in vivo*.

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de galantamina es alta,  $88,5 \pm 5,4$  %. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina son bioequivalentes con los comprimidos de liberación inmediata administrados dos veces al día en lo que se refiere al AUC<sub>24h</sub> y la C<sub>min</sub>. El valor de la C<sub>máx</sub> se alcanza después de 4,4 horas y es alrededor de un 24 % menor que la del comprimido. El alimento no tiene efecto significativo sobre el AUC de las cápsulas de liberación prolongada. La C<sub>máx</sub> aumentó en alrededor de un 12 % y el T<sub>máx</sub> aumentó en cerca de 30 minutos al administrar la cápsula después de tomar alimento. Sin embargo, es improbable que estos cambios tengan relevancia clínica.

### Distribución

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

### Biotransformación

Hasta un 75 % de la dosis de galantamina se elimina mediante metabolización. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 participa en la formación de O-desmetilgalantamina y que el CYP3A4 participa en la formación de N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de radiactividad total en orina y heces no fueron diferentes entre metabolizadores CYP2D6 lentos y rápidos. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, galantamina inalterada y su glucurónido representaban la mayor parte de la radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetilnorgalantamina) pudieron detectarse en su forma no conjugada en el plasma de los metabolizadores lentos y rápidos después de una administración única. Norgalantamina fue detectable en el plasma de pacientes después de varias administraciones, pero no representaba más del 10 % de los niveles de galantamina. Los estudios *in vitro* indicaron que el potencial de inhibición de galantamina en lo que se refiere a las principales formas del citocromo P450 humano es muy bajo.

### Eliminación

La concentración plasmática de galantamina desciende biexponencialmente, con una semivida terminal de alrededor de 8-10 horas en sujetos sanos. El aclaramiento oral característico en la población objetivo es de alrededor de 200 ml/min, con una variabilidad intersujetos de un 30 % según se deriva del análisis poblacional de los comprimidos de liberación inmediata. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de <sup>3</sup>H-galantamina, se recuperó el 90-97 % de la radiactividad en orina y el 2,2-6,3 % en heces. Tras la infusión intravenosa, y la administración oral, el 18-22 % de la dosis se excretó como galantamina inalterada a través de la orina en 24 horas, con un aclaramiento renal de  $68,4 \pm 22,0$  ml/min, lo que representa un 20-25 % del aclaramiento plasmático total.

### Linealidad de la dosis

En las cápsulas de liberación prolongada de galantamina la farmacocinética de galantamina es proporcional a la dosis dentro del intervalo posológico de 8 a 24 mg una vez al día en los grupos de edad de ancianos y jóvenes.

### **Características en pacientes con la enfermedad de Alzheimer**

Los resultados de los ensayos clínicos indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en los pacientes con enfermedad de Alzheimer son de un 30 a un 40 % mayores que en sujetos jóvenes sanos, principalmente debido a la edad avanzada y a la disminución de la función renal. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento en mujeres fue un 20 % menor que en varones. El aclaramiento de galantamina en metabolizadores lentos del CYP2D6 es cerca de un 25 % inferior que en los metabolizadores rápidos, pero no se observa bimodalidad en la población. Por lo tanto, no se considera que el estado metabólico del paciente tenga relevancia clínica en la población general.

#### 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  $\geq 9$  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 galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6) fue comparable a la de los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), el AUC y la semivida de galantamina aumentaron cerca de un 30 % (ver sección 4.2).

### **Relación entre farmacocinética y farmacodinámica**

No se observaron correlaciones evidentes entre las concentraciones plasmáticas promedio y los parámetros de eficacia (es decir, cambio en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus en el mes 6) en los grandes ensayos de fase III con un régimen posológico de 12 y 16 mg dos veces al día.

Las concentraciones plasmáticas en pacientes que presentaron síncope estuvieron dentro del mismo intervalo que en otros pacientes tratados con la misma dosis.

Se ha demostrado que la aparición de náuseas se correlaciona con la presencia de concentraciones plasmáticas máximas 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 seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

Los estudios de toxicidad reproductiva revelaron un leve retraso del desarrollo en ratas y conejos con dosis por debajo del umbral de toxicidad en las mujeres embarazadas.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Gránulos de liberación prolongada

Lauril sulfato de sodio

Metacrilato de amonio copolímero (tipo B)

Hipromelosa  
Carbomero  
Hidroxipropil celulosa  
Estearato de magnesio  
Talco

Cápsula de 8 mg:

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
*Tinta de impresión*  
Shellac  
Propilenglicol  
Solución de amoníaco, concentrado  
Óxido de hierro negro (E172)  
Hidróxido de potasio

Cápsula de 16 mg y 24 mg:

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
*Tinta de impresión*  
Shellac  
Propilenglicol  
Solución de amoníaco, concentrado  
Óxido de hierro negro (E172)  
Hidróxido de potasio

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

Blister OPA/Alu/PVC+Alu  
2 años.

Blister PVC/PE/PVDC+Alu  
3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el envase original para proteger de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blisters (OPA/Alu/PVC+Alu o PVC/PE/PVDC+Alu): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2017