

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galantamina Apotex 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Galantamina Apotex 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Galantamina Apotex 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada de 8 mg contiene 8 mg de galantamina (en forma de hidrobromuro).
Cada cápsula de liberación prolongada de 16 mg contiene 16 mg de galantamina (en forma de hidrobromuro).
Cada cápsula de liberación prolongada de 24 mg contiene 24 mg de galantamina (en forma de hidrobromuro).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada (cápsula de liberación prolongada)
8 mg: Cápsulas duras de gelatina de color blanco opaco del número 2 que contienen un comprimido redondo biconvexo.
16 mg: Cápsulas duras de gelatina de color beige opaco del número 2 que contienen dos comprimidos redondos biconvexos.
24 mg: Cápsulas duras de gelatina de color naranja opaco del número 2 que contienen tres comprimidos redondos biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Galantamina está indicada en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Ancianos

Antes de iniciar el tratamiento

El diagnóstico de la posible demencia de tipo Alzheimer deberá confirmarse oportunamente de acuerdo con las directrices clínicas actuales (ver sección 4.4).

Dosis inicial

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

Dosis de mantenimiento

- La tolerancia y la dosis de galantamina deberán ser evaluadas de manera regular, preferiblemente en los tres meses posteriores al inicio del tratamiento. Desde entonces, el beneficio clínico de galantamina y la tolerancia del paciente al tratamiento deberán revisarse regularmente según las directrices clínicas actuales. El tratamiento de mantenimiento podrá prolongarse mientras que el beneficio terapéutico sea favorable y mientras el paciente demuestre tolerancia al tratamiento con galantamina. La interrupción del

tratamiento con galantamina deberá considerarse cuando no haya evidencias de su beneficio terapéutico o si el paciente mostrase intolerancia al tratamiento.

- La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg de galantamina/día, que deberá mantenerse durante al menos 4 semanas.
- El aumento de la dosis de mantenimiento a 24 mg de galantamina/día deberá considerarse de manera individual tras una evaluación apropiada, incluida la evaluación de beneficio clínico y tolerancia.
- En determinados pacientes que no muestren una mayor respuesta o que den signos de intolerancia al tratamiento de 24 mg/día, deberá considerarse una reducción de la dosis a 16 mg/día.
- No existe efecto rebote asociado a la interrupción brusca del tratamiento (por ejemplo, como preparación a la cirugía).

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

Se recomienda administrar a los pacientes la misma dosis total diaria de galantamina. Los pacientes que pasen a un tratamiento de una dosis al día deberán tomar la última dosis de comprimidos o solución oral de galantamina por la noche, e iniciar el tratamiento con las cápsulas de liberación prolongada de galantamina una vez al día a partir de la mañana siguiente.

Poblaciones especiales

Tratamiento concomitante

En pacientes en tratamiento con potentes inhibidores de la CYP2D6 o la CYP3A4, se podrá considerar una reducción de las dosis (ver sección 4.5).

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

Las concentraciones plasmáticas de galantamina pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática 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 1 semana. A partir de entonces, los pacientes deberían continuar con 8 mg una vez al día durante 4 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.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de galantamina en la población pediátrica

Método de administración

Galantamina Apotex es para administración por vía oral y deberá administrarse una vez al día por la mañana, preferiblemente con alimentos. Las cápsulas deberán tragarse enteras con algún tipo de líquido. Las cápsulas no deben masticarse ni machacarse.

Deberá garantizarse una adecuada ingesta 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.

Dado que no existe información disponible en relación con el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación en la escala Child-Pugh superior a 9) y en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 9ml/min, galantamina está contraindicada en estos pacientes. Galantamina está contraindicada en pacientes que presentan una disfunción renal y hepática significativa.

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 dos ensayos clínicos de dos 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 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, 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) 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.

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, 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

Aunque se cree que los colinomiméticos pueden llegar a provocar convulsiones, 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 Reacciones adversas). 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.

Procedimientos médicos y quirúrgicos

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 deberá administrarse de manera concomitante con otros colinomiméticos (tales como ambenonio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina administrada de forma sistemática). Galantamina puede contrarrestar el efecto de los fármacos anticolinérgicos. En caso de interrumpirse de forma brusca el tratamiento con anticolinérgicos como atropina, existe un riesgo potencial de exacerbación de los efectos de galantamina. Como cabe esperar de los colinomiméticos, podría darse una interacción farmacodinámica con medicamentos que reducen significativamente el ritmo cardiaco como digoxina, betabloqueantes, determinados agentes bloqueantes de los canales de calcio y amiodarona. Deben extremarse las precauciones con aquellos medicamentos que puedan causar “torsades de pointes”. En estos casos, debe considerarse la conveniencia de un ECG.

Por ser un colinomimético, galantamina tiende a exagerar la relajación muscular producida por la succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

Interacciones farmacocinéticas

La eliminación de galantamina se realiza por diversas rutas metabólicas y excreción renal. La posibilidad de que se produzcan interacciones relevantes desde el punto de vista clínico es baja. No obstante, la aparición de interacciones significativas podría resultar relevante desde el punto de vista clínico en casos concretos.

La administración concomitante con alimentos ralentiza la absorción de galantamina, pero no afecta a su grado de absorción. Se recomienda tomar galantamina 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 aproximadamente un 40% durante la administración conjunta con paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6), y del 30% y el 12% durante el tratamiento conjunto con ketoconazol e eritromicina (ambos inhibidores de CYP3A4). Por tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes de CYP2D6 (p. ej.: quinidina, paroxetina o fluoxetina) o de CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol o ritonavir), los pacientes podrían experimentar un aumento de la incidencia de reacciones colinérgicas adversas, con predominancia de náuseas y vómitos. En estas circunstancias, y en función de la tolerancia, puede considerarse una reducción de la dosis de mantenimiento de galantamina (ver sección 4.2).

Memantina, un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), a una dosis de 10 mg una vez al día durante 2 días, seguida de 10 mg dos veces al día durante 12 días, no mostró efecto en la farmacocinética de galantamina en estado estacionario (como galantamina 16 mg cápsulas de liberación prolongada una vez al día).

Efecto de galantamina en el metabolismo de otros medicamentos

Galantamina a dosis terapéuticas de 24 mg/día, no mostró efectos en la cinética de digoxina, aunque podrían producirse interacciones farmacodinámicas (ver también “Interacciones farmacodinámicas”).

Galantamina a dosis terapéuticas de 24 mg/día no mostró efectos en la cinética o en el tiempo de protrombina de warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información clínica disponible sobre la exposición a galantamina durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Deberán extremarse las precauciones en su prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si galantamina es excretada a través de la leche materna y no se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que tomen galantamina no deben amamantar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Galantamina Apotex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Los síntomas incluyen mareos y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas después de iniciar el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La tabla a continuación muestra los datos obtenidos con galantamina en siete ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo (N=4457), cinco ensayos clínicos abiertos (N=1454) y de las notificaciones espontáneas tras la comercialización. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron náuseas (25%) y vómitos (13%). Estas reacciones se observaron principalmente durante los periodos de ajuste de la dosis, tuvieron una duración de menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayor parte de los pacientes sufrió un único episodio. En estos casos, la prescripción de antieméticos y la ingesta apropiada de líquidos puede resultar de utilidad.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, el perfil de seguridad del tratamiento con cápsulas de liberación prolongada de galantamina fue similar en frecuencia y naturaleza al observado en los comprimidos.

Frecuencia estimada: 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 $< 1/1000$);

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito; anorexia	Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones; depresión	Alucinaciones visuales;		

			alucinaciones auditivas		
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; mareos; temblores; cefalea; somnolencia; letargo	Parestesia; disgeusia; hipersomnio; ataques*		
Trastornos oculares			Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus		
Trastornos cardiacos		Bradicardia	Extrasístoles supraventriculares; bloqueo atrioventricular de primer grado; bradicardia sinusal; palpitaciones	Bloqueo aurículoventricular completo	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; enrojecimiento de la piel		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos; náuseas	Dolor abdominal; dolor abdominal superior; diarrea; dispepsia;; malestar abdominal	Arcadas		
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga; astenia; malestar			
Exploraciones complementarias		Disminución de peso	Aumento de enzimas hepáticas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de		Caídas			

procedimientos terapéuticos					
------------------------------------	--	--	--	--	--

* Efectos de clase notificados con medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de la demencia, incluyen convulsiones / ataques (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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis significativa de galantamina se prevén similares a los de la sobredosis con otros colinomiméticos. Estos efectos suelen afectar al sistema nervioso central, al sistema parasimpático y a la unión neuromuscular. Además de la debilidad muscular o fasciculaciones, también podría desarrollarse alguno o la totalidad de los signos de una crisis colinérgica: fuertes náuseas, vómitos, calambres gastrointestinales, salivación, lagrimeo, micción, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular combinado con hipersecreciones traqueales y broncoespasmo, podrían comprometer seriamente la respiración.

Tras la comercialización del medicamento, se ha informado de casos de “*torsade de pointes*”, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y cortas pérdidas de consciencia relacionadas con sobredosis inadvertidas de galantamina. En uno de los casos en que se conocía la dosis, se habían ingerido ocho comprimidos de 4 mg de galantamina (32 mg en total) en un solo día.

Otros dos casos de ingestión accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor de pecho subesternal) y otro de 40 mg (vómitos) tuvieron como resultado breves hospitalizaciones para su observación hasta una recuperación completa. Un paciente al que se había prescrito 24 mg/día y con historial de alucinaciones en los dos años anteriores, recibió por error 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que hicieron necesaria su hospitalización. Otro paciente al que se prescribieron 16 mg/día de solución oral, ingirió por error 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y, una hora más tarde, síntomas cercanos al síncope que hicieron necesaria su hospitalización. Los síntomas desaparecieron en 24 horas.

Tratamiento

En cualquier caso de sobredosis, deberán utilizarse medidas generales de apoyo. En casos graves, los anticolinérgicos como atropina pueden utilizarse como antídoto general para los colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg i.v., con dosis posteriores en función de la respuesta clínica.

Como las estrategias de gestión de sobredosis están en continua evolución, se recomienda ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar cuáles son las últimas recomendaciones para el tratamiento una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso; psicoanalépticos; fármacos anti-demencia, anticolinesterasas, código ATC: N06DA04

Código ATC: N06DA04

Mecanismo de acción

Galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Asimismo, galantamina potencia la acción intrínseca de la acetilcolina en receptores nicotínicos, probablemente mediante la unión a un lugar alostérico del receptor. Como consecuencia, podrá lograrse un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociado a la mejora de la función cognitiva en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

Estudios clínicos

Inicialmente, galantamina ha sido desarrollada en forma de comprimidos de liberación inmediata para su administración dos veces al día. Las dosis de galantamina eficaces en ensayos clínicos controlados por placebo de 5 a 6 meses de duración fueron 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, 16 y 24 mg/día mostraron la mejor relación riesgo/beneficio y son las dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de galantamina se ha demostrado mediante el uso de mediciones que evalúan los tres principales complejos sintomáticos de la enfermedad y a escala global: ADAS-cog/11 (una medición cognitiva basada en el rendimiento), DAD e Inventario de ADCS-ADL (mediciones de actividades básicas e instrumentales de la vida cotidiana), Inventario Neuropsiquiátrico (escala de medición de los trastornos de conducta) y CIBIC-plus (evaluación global realizada por un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

Análisis de respuesta compuesta basado en al menos una mejora de 4 puntos en ADAS-cog/11 en comparación con el valor basal , puntuaciones en CIBIC-plus sin cambios + mejoría (1-4), y puntuación DAD/ADL sin cambios + mejoría. Ver la tabla a continuación.

Mejoría mínima de 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-cog/11 y CIBIC-plus sin cambios + mejoría								
Tratamiento	Valoración en DAD ≥ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (6º mes)				Valoración del ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (5º mes)			
	n	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo		n	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo	
			Dif. Valor (95 % IC)	Valor de p [†]			Dif. Valor (95 % IC)	Valor de p [†]
<i>ITT[#] clásica</i>								
Placebo	422	21 (5,0)	–	–	273	18 (6,6)	–	–
Galantamina 16 mg/día	–	–	–	–	266	39 (14,7)	8,1 (3, 13)	0,003
Galantamina 24 mg/día	424	60 (14,2)	9,2 (5, 13)	<0,001	262	40 (15,3)	8,7 (3, 14)	0,002
<u>LOCF*tradicional</u>								
Placebo	412	23 (5,6)	–	–	261	17 (6,5)	–	–
Galantamina 16 mg/día	–	–	–	–	253	36 (14,2)	7,7 (2, 13)	0,005
Galantamina 24 mg/día	399	58 (14,5)	8,9 (5, 13)	<0,001	253	40 (15,8)	9,3 (4, 15)	0,001

ITT clásica: intento de tratamiento
 † Prueba CMH de diferencia respecto al placebo.
 * LOCF: Last Observation Carried Forward: Imputación de la última observación realizada

La eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina se estudió en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, GAL-INT-10, con aumento de la dosis cada 4 semanas y régimen de administración de 16 o 24 mg/día para un tratamiento de 6 meses de duración. Galantamina comprimidos de liberación inmediata (Gal-IR) se añadió como grupo de control positivo. La eficacia se evaluó utilizando las puntuaciones de ADAS-cog/11 y CIBIC-plus como criterios co-principales de eficacia, y las puntuaciones ADCS-ADL y NPI como puntos secundarios. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina (Gal-PR) demostraron mejoras significativas desde el punto de vista estadístico en la puntuación ADAS-cog/11 en comparación con el placebo, pero no fueron estadísticamente distintas de la puntuación CIBIC-plus obtenida en el grupo de placebo. Los resultados de la puntuación ADCS-ADL fueron significativamente mejores desde el punto de vista estadístico que las del grupo de placebo en la semana 26.

Análisis de respuesta compuesta en la semana 26 basado en una mejoría de al menos 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-cog/11, puntuación total ADL sin cambios + mejoría (≥ 0) y Sin deterioro de la puntuación CIBIC-plus (1-4). Ver la tabla a continuación.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	Valor de p (Gal-PR* frente a placebo)
	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
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 por placebo, de 26 semanas de duración en el que se incluyeron pacientes con demencia vascular y pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (“demencia mixta”), indican que el efecto sintomático de galantamina se mantiene en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (ver sección 4.4.). En un análisis de subgrupos *post-hoc*, se observó un efecto no significativo desde el punto de vista estadístico en el subgrupo de pacientes con sólo demencia vascular.

En un segundo ensayo controlado con placebo de 26 semanas de duración realizado en pacientes con probable demencia vascular, no se pudo demostrar ningún beneficio del tratamiento con galantamina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Galantamina es un compuesto alcalino con una constante de ionización (pKa 8,2). Es ligeramente liofílico y su coeficiente de reparto (Log P) n-octanol/solución tampón (pH 12) es de 1,09. La solubilidad en agua (pH 6) es de 31 mg/ml. Galantamina tiene tres centros quirales. La forma S, R, S es la forma natural. Galantamina es metabolizada parcialmente por diversos citocromos, principalmente CYP2D6 y CYP3A4. Algunos de los metabolitos formados durante la degradación de galantamina han demostrado actividad *in vitro* pero no son relevantes *in vivo*.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de galantamina es alta, $88,5 \pm 5,4$ %. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina son bioequivalentes, respecto al AUC_{24h} y C_{min} a los comprimidos de liberación inmediata tomados dos veces al día. El valor $C_{máx}$ se alcanza después de 4,4 horas y es aproximadamente un 24% inferior al de los comprimidos. La ingesta de alimentos no tiene un efecto significativo en el valor AUC de las cápsulas de liberación prolongada. El valor $C_{máx}$ aumentó alrededor de un 12% y el $T_{máx}$ aumentó en aprox. 30 minutos al ingerir la cápsula después de las comidas. No obstante, no es probable que estos cambios tengan relevancia clínica.

Distribución

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

Metabolismo

Hasta un 75% de galantamina administrada se elimina a través de rutas metabólicas. Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 interviene en la formación de la O-desmetilgalantamina y CYP3A4 interviene en la formación de la N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de la radiactividad total en orina y heces no fueron diferentes entre los metabolizadores CYP2D6 rápidos y lentos. En el plasma de los metabolizadores rápidos y lentos, galantamina sin modificar y su glucurónido suponen la mayor parte de radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina) pudo detectarse en su forma no conjugada en el plasma de metabolizadores lentos y rápidos tras una dosis única. Norgalantamina resultó detectable en plasma de pacientes tras múltiples dosis, aunque sin representar más del 10% de los niveles de galantamina. Estudios *in vitro* indicaron que el potencial de inhibición de galantamina respecto de las principales formas del citocromo humano P450 es muy bajo.

Eliminación

La concentración de galantamina en plasma disminuye de manera biexponencial, con una semivida de eliminación de aproximadamente 8-10 horas en sujetos sanos. El aclaramiento típico tras administración oral en la población estudiada es de unos 200 ml/min con una variabilidad entre sujetos del 30%, como se deriva del análisis de la población correspondiente a los comprimidos de liberación inmediata. Siete días desde la ingestión de una dosis oral única de 4 mg 3H -galantamina, el 90-97% de la radiactividad se recupera en la orina y el 2,2-6,3% en las heces. Tras la administración intravenosa y oral, el 18-22% de la dosis se excretó en la orina de forma inalterada en 24 horas, con un aclaramiento renal de $68,4 \pm 22,0$ ml/min, lo que representa el 20-25% del aclaramiento plasmático total.

Linealidad de la dosis

Las características farmacocinéticas de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina son proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis estudiado de 8 mg a 24 mg una vez al día, tanto en ancianos como en pacientes jóvenes.

Características en los pacientes con enfermedad de Alzheimer

Los datos de los ensayos clínicos realizados en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer son un 30% - 40% superiores que en voluntarios sanos jóvenes, fundamentalmente debido a la avanzada edad y al deterioro de la función renal. Según el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento en mujeres es un 20% inferior que en los varones. El aclaramiento de galantamina en metabolizadores lentos del CYP2D6 es aproximadamente un 25% menor que en metabolizadores rápidos, aunque no se puede hablar de una bimodalidad en la población. Por tanto, no se considera que el estado metabólico del paciente sea relevante desde el punto de vista clínico en la población global.

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

Las propiedades farmacocinéticas de galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de 5 a 6 en la escala Child-Pugh) fueron comparables a las observadas en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de 7 a 9 en la escala Child-Pugh), el AUC y la semivida de galantamina aumentaron en torno al 30% (ver sección 4.2).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

No se observó ninguna correlación aparente entre las concentraciones plasmáticas medias y los parámetros de eficacia (es decir, variaciones en el ADAS-cog/11 y CIBIC-plus a los 6 meses) en los ensayos de Fase III a gran escala con régimen de dosificación de 12 y 16 mg dos veces al día.

Las concentraciones plasmáticas en pacientes que experimentaron síncope se situaron en el mismo rango que las del resto de pacientes tratados con la misma dosis.

La aparición de náuseas parece estar relacionada con las concentraciones plasmáticas más elevadas (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican ningún riesgo especial para el ser humano según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron un ligero retraso en el desarrollo de ratas y conejos, con dosis por debajo del umbral de toxicidad en mujeres embarazadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Etílcélulosa

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

8 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

16 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172).

24 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Índigo carmín (E132)

Eritrosina (E127)

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVdC transparente –aluminio con:

7, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 250, 500 cápsulas duras de liberación prolongada o frasco opaco blanco de polietileno de alta densidad con tapón de rosca con 100 cápsulas duras de liberación prolongada.

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

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg, 2

2333 CN Leiden

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Galantamina Apotex 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG; N° Registro 74.366

Galantamina Apotex 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG; N° Registro 74.367

Galantamina Apotex 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG; N° Registro 74.368

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

Fecha de la primera autorización 08/10/2011

Fecha de la última renovación 13/01/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021