FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REMINYL 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada
REMINYL 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada
REMINYL 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de 8 mg, contiene 8 mg de galantamina (como bromhidrato).

Cada cápsula de 16 mg, contiene 16 mg de galantamina (como bromhidrato).

Cada cápsula de 24 mg, contiene 24 mg de galantamina (como bromhidrato).

Excipientes con efecto conocido

8 mg cápsula: 59 mg de sacarosa
16 mg cápsula: 117 mg de sacarosa
24 mg cápsula: 176 mg de sacarosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

8 mg cápsula: Cápsulas duras de color blanco opaco del número 4 con la inscripción “G8”, que contienen pellets blanquecinos.

16 mg cápsula: Cápsulas duras de color rosa opaco del número 2 con la inscripción “G16”, que contienen pellets blanquecinos.

24 mg cápsula: Cápsulas duras de color caramelo opaco del número 1 con la inscripción “G24”, que contienen pellets blanquecinos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar el tratamiento

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

La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día 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 Reminyl comprimidos o Reminyl solución oral a Reminyl 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 Reminyl comprimidos o solución oral por la noche y empezar la mañana siguiente con Reminyl 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 ≥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.

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

Las cápsulas de liberación prolongada de Reminyl deben ser administradas por vía oral, una vez al día por la mañana, preferentemente con alimento. Las cápsulas deben tragarse enteras junto con algún líquido. Las cápsulas no deben masticarse o machacarse.

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

Reminyl está indicado en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de leve a moderadamente grave. No se ha demostrado el beneficio de galantamina en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria. En 2 ensayos clínicos de 2 años de duración en pacientes con deterioro cognitivo leve (deterioro de memoria moderado que no cumplen los criterios de demencia de tipo Alzheimer), el tratamiento con galantamina no demostró ningún beneficio sobre el deterioro cognitivo ni disminuyó la conversión clínica a demencia. La tasa de mortalidad en el grupo tratado con galantamina fue significativamente mayor que en el grupo placebo, 14/1.026 (1,4%) en los pacientes tratados con galantamina y 3/1.022 (0,3%) en los pacientes a los que se les administró placebo. El motivo de los fallecimientos fue diverso. En el grupo tratado con galantamina, la causa de alrededor de la mitad de los fallecimientos fue de tipo vascular (infarto de miocardio, ictus y muerte súbita). Se desconoce la importancia de este hallazgo en el tratamiento de pacientes con demencia de tipo Alzheimer.
No se observó aumento de la mortalidad en el grupo tratado con galantamina en un estudio a largo plazo, aleatorizado, controlado con placebo en 2.045 pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. La tasa de mortalidad en el grupo placebo fue significativamente superior que en el grupo tratado con galatamina. Hubo 56/1.021 (5,5%) de muertes en los pacientes tratados con placebo y 33/1.024 (3,2%) de muertes en los pacientes tratados con galantamina (hazard ratios e intervalo de confianza del 95% de 0,58 [0,37;0,89]; p=0,011).

El diagnóstico de demencia 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 cardiacos

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca, incluyendo bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nódulo auriculoventricular (ver sección 4.8). Los posibles efectos de esta acción pueden ser especialmente importantes en pacientes con "síndrome del seno enfermo" u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular así como en aquellos que utilizan de forma concomitante medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, tales como digoxina y betabloqueantes o en pacientes con alteración de electrolitos no corregida (por ejemplo: hiperpotasemia, hipopotasemia).

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar úlceras pépticas, 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. Un aumento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas relacionados con los trastornos extrapiramidales (ver sección 4.8).

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Los colinomiméticos deben prescribirse con 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.

Excipientes de Reminyl cápsulas de liberación prolongada

Las cápsulas de liberación prolongada de Reminyl contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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 el 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 *torsades 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 Reminyl con alimentos para reducir al mínimo los efectos secundarios colinérgicos.

Otros medicamentos que afectan al metabolismo de galantamina

Estudios formales de interacción con medicamentos han 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 (como Reminyl 16 mg cápsulas de liberación prolongada una vez al día) en estado estacionario, a una dosis de 10 mg una vez al día durante dos días y a continuación 10 mg dos veces al día durante 12 días.

Efecto de 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 Reminyl no deben amamantar.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galantamina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es de pequeña a moderada. Los síntomas incluyen 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 Reminyl en ocho ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo (N=6.502), cinco ensayos clínicos abiertos (N=1.454) y de las notificaciones espontáneas tras la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). Estas reacciones adversas se produjeron principalmente durante el período de ajuste de la dosis, tuvieron una duración inferior a una semana en la mayor parte de los casos y la mayoría de los pacientes sólo experimentaron un episodio. En estos casos puede ser útil la prescripción de antieméticos y la administración de una ingesta adecuada de líquidos.

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

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacción adversa** **Frecuencia**			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones; Depresión	Alucinaciones visuales; Alucinaciones auditivas; Pesadilla	
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargo	Parestesia; Pérdida del gusto; Hipersomnia; Convulsiones* Trastorno extrapiramidal	

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

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

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

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, 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

REMINYL 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).

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

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.

	Mejoría mínima de 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-cog/11 y CIBIC--plus sin cambios + mejoría							
	Cambio en DAD ≥ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1(Mes 6)				Cambio en ADCS/ADL-Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Mes 5)			
		n (%) de	Comparación con placebo				Comparación con placebo	
Tratamiento	N	respondedores	Dif (IC 95%)	valor de $p^{\dagger}$	N	n (%) de respon-dedores	Dif (IC 95%)	valor de $p^{\dagger}$
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 Reminyl 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 Reminyl (Gal-IR) se añadieron como una rama de control activo. Se evaluó la eficacia utilizando las puntuaciones de ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus como criterios de eficacia co-primarios y las puntuaciones ADCS-ADL y NPI como criterios secundarios de valoración. Las cápsulas de liberación prolongada de Reminyl (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.

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

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	Gal-IR†	Gal-PR*	Valor de p (Gal-PR* vs.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 con placebo de 26 semanas de duración, en el cual fueron incluidos pacientes con demencia vascular y pacientes con demencia de tipo Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante ("demencia mixta"), indicaron que el efecto sintomático de la galantamina es mantenido en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (ver sección 4.4). En un análisis de subgrupo post-hoc, no se observó efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con solo demencia vascular.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Galantamina es un compuesto alcalino con una constante de ionización (pKa 8,2). Es ligeramente lipofílico y tiene un coeficiente de partición (Log P) entre n-octanol/solución tampón (pH 12) de 1,09. La solubilidad en agua (pH 6) es de 31 mg/ml. La galantamina tiene tres centros quirales. La forma de producción natural es S,R,S. La galantamina es metabolizada parcialmente por 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 ± 5,4 %. Las cápsulas de de liberación prolongada de Reminyl son bioequivalentes con los comprimidos de liberación inmediata administrados dos veces al día en lo que se refiere al AUC_{24h} y la C_{min}. El valor de la C_{max} 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_{max} aumentó en alrededor de un 12% y el T_{max} 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%.

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

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-desmetil-norgalantamina) 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 ^{3}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 ± 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 Reminyl 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 un 30 -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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) fue comparable a la de los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada

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

(puntuación de Child-Pugh de 7-9), 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

Pellets de liberación prolongada

Ftalato de dietilo

Etilcelulosa

Hipromelosa

Macrogol 400

Almidón de maíz

Sacarosa

Cápsulas

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

La cápsula de 16 mg contiene también óxido de hierro rojo (E172).

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

La cápsula de 24 mg contiene también óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

Tinta de impresión

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol (E1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaños de envase disponibles

8 mg cápsulas: 7 ó 28 cápsulas duras de liberación prolongada (blister de PVC-PE-PVDC/ Aluminio); 300 cápsulas duras de liberación prolongada (frasco de HDPE).

16 mg cápsulas: 7, 28, 56 ó 84 cápsulas duras de liberación prolongada (blister de PVC-PE-PVDC/ Aluminio); 300 cápsulas duras de liberación prolongada (frasco de HDPE).

24 mg cápsulas*:* 7, 28, 56 ó 84 cápsulas duras de liberación prolongada (blister de PVC-PE-PVDC/ Aluminio); 300 cápsulas duras de liberación prolongada (frasco de HDPE).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8 mg: 66.650

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

16 mg: 66.651
24 mg: 66.652

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2005
Fecha de la última revalidación: 1 Marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2026

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

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