

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de 8 mg contiene 8 mg de galantamina (como hidrobromuro).
Cada cápsula de 16 mg contiene 16 mg de galantamina (como hidrobromuro).
Cada cápsula de 24 mg contiene 24 mg de galantamina (como hidrobromuro).

Excipiente con efecto conocido

Este producto contiene rojo allura (E-129).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

8 mg: Cápsula de gelatina dura de tamaño 2 con un cuerpo blanco y una tapa rosa con una impresión en tinta negra de “MYLAN” sobre “GT8” en el cuerpo y la tapa.

16 mg: Cápsula de gelatina dura de tamaño 2 con un cuerpo blanco y una tapa rosa claro con una impresión en tinta negra de “MYLAN” sobre “GT16” en el cuerpo y la tapa.

24 mg: Cápsula de gelatina dura de tamaño 1 con un cuerpo blanco y una tapa rosa con una impresión en tinta negra de “MYLAN” sobre “GT24” en el cuerpo y la tapa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Galantamina Mylan está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer de leve a 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 con 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 volver a evaluarse de forma periódica, preferiblemente a los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de galantamina y

la tolerancia del paciente al tratamiento, debe volver a evaluarse de forma periódica de acuerdo con las guías clínicas actuales. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista 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.

Se debe considerar un aumento de la dosis de mantenimiento de 24 mg/día en función de cada caso después de una evaluación adecuada, que incluya la evaluación del beneficio clínico y la tolerabilidad.

En los pacientes que no presenten un aumento de la respuesta o que no toleren la dosis de 24 mg/día, deberá considerarse la reducción de la dosis a 16 mg/día.

Suspensión del tratamiento

No se produce un efecto rebote después de la suspensión repentina del tratamiento (p. ej. en la preparación de una intervención quirúrgica).

Cambio de galantamina comprimidos o galantamina solución oral a Galantamina Mylan (cápsulas de liberación prolongada)

Se recomienda administrar la misma dosis diaria total de galantamina a los pacientes. Los pacientes que cambian a la pauta de administración de una vez al día, deberían tomar su última dosis de los comprimidos o la solución oral de galantamina por la noche y comenzar a tomar Galantamina Mylan (cápsulas de liberación prolongada) una vez al día la mañana siguiente.

Insuficiencia renal

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

En 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 estar aumentadas en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9), basándose en un modelo farmacocinético, se recomienda comenzar la administración con una cápsula de liberación prolongada de 8 mg en días alternos, preferiblemente por la mañana, durante una semana. A partir de entonces, los pacientes continuarán con la dosis de 8 mg una vez al día durante cuatro semanas. En estos pacientes, la dosis diaria no debe superar 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 se precisan ajustes de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Tratamiento concomitante

En pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o el 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

Galantamina Mylan debe administrarse por vía oral una vez al día por la mañana, preferiblemente con alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de líquido. Las cápsulas no se deben masticar ni machacar.

Debe garantizarse 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.

Puesto 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 un aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min, galantamina está contraindicada en estos pacientes. Galantamina está contraindicada en pacientes con disfunción renal y hepática significativas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tipos de demencia

Galantamina 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 dos ensayos clínicos de dos años de duración en personas con la afección conocida como deterioro cognitivo leve (tipos más leves de deterioro de la memoria que no cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer), el tratamiento con galantamina no demostró ningún efecto beneficioso, ni en la ralentización de la pérdida cognitiva ni en la reducción de la conversión clínica a demencia. La tasa de mortalidad en el grupo tratado con galantamina fue significativamente superior a la del grupo tratado con placebo, 14/1.026 (1,4%) pacientes con galantamina y 3/1.022 (0,3%) pacientes con placebo. Las muertes se debieron a diferentes causas. Aproximadamente la mitad de las muertes en el grupo de galantamina parece que se debieron a diferentes causas vasculares (infarto de miocardio, ictus y muerte súbita). Se desconoce la importancia de este hallazgo para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

No se observó un 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 galantamina. 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 administrarse con la supervisión de un médico y solo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que controle con regularidad la toma del medicamento por parte del paciente.

Reacciones cutáneas graves

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

Control del peso

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

Estados que requieren precaución

Como sucede con otros colinomiméticos, galantamina debe administrarse con precaución en las siguientes situaciones:

Trastornos cardíacos

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos en la frecuencia cardíaca, incluyendo la bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nodo auriculoventricular (ver sección 4.8). La probabilidad de que se produzca este efecto puede ser especialmente importante en los pacientes con “síndrome del seno enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, en los que utilizan de forma concomitante fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca, tales como digoxina y betabloqueantes o en los pacientes con alteración de electrolitos no corregida (p. ej. hiperpotasemia o hipopotasemia).

Por tanto, debe extremarse la precaución en la administración de galantamina a pacientes con enfermedades cardiovasculares, p. ej. período inmediatamente posterior al infarto de miocardio, fibrilación auricular de nueva aparición, bloqueo cardíaco de segundo grado o superior, angina de pecho inestable o insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente los grupos III – IV de la NYHA.

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 enfermedad de Alzheimer tratados con galantamina, se observó una mayor incidencia de determinados acontecimientos adversos cardiovasculares (ver sección 4.8).

Trastornos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras pépticas, p. ej. aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o con predisposición a estas afecciones, incluidos aquellos que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) concomitantes, deberán ser monitorizados ante la posible aparición de síntomas. El uso de galantamina no está recomendado en pacientes con obstrucción gastrointestinal o que se estén recuperando de una cirugía gastrointestinal.

Trastornos del sistema nervioso

Se han notificado convulsiones con galantamina (ver sección 4.8). La actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En casos aislados, un aumento en el tono colinérgico puede empeorar los síntomas parkinsonianos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con galantamina, se observaron con poca frecuencia acontecimientos cerebrovasculares (ver sección 4.8). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de administrar 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 infecciones pulmonares activas (p.ej. neumonía).

Trastornos renales y urinarios

El uso de galantamina no está recomendado en pacientes con obstrucción urinaria o que se estén recuperando de una cirugía vesical.

Intervenciones médicas y quirúrgicas

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

Excipientes con efectos conocidos

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo allura.

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, eso es, esencialmente “exento de sodio”.

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 la medicación anticolinérgica. En caso de que la administración de medicación anticolinérgica, como atropina, se suspenda de forma repentina, existe un riesgo potencial de exacerbación del efecto de galantamina. Como cabe esperar con los colinomiméticos, puede producirse una interacción farmacodinámica con medicamentos que reduzcan significativamente la frecuencia cardíaca, como digoxina, betabloqueantes, determinados inhibidores de los canales de calcio y amiodarona. Debe extremarse la precaución con los medicamentos que tienen potencial para provocar *torsades de pointes*. En tales casos, deberá considerarse 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 la galantamina están implicadas numerosas vías metabólicas y la excreción renal. La posibilidad de interacciones clínicamente relevantes es reducida. Sin embargo, la aparición de interacciones significativas puede ser clínicamente relevante en casos individuales.

La administración concomitante con alimentos ralentiza la tasa de absorción de galantamina, aunque no afecta al grado de absorción. Se recomienda tomar galantamina con alimentos para reducir los efectos colinérgicos.

Otros medicamentos que afectan al metabolismo de la galantamina

Estudios oficiales de interacción farmacológica mostraron un aumento de la biodisponibilidad de galantamina de aproximadamente un 40% durante la administración concomitante con paroxetina (un inhibidor potente del CYP2D6) y del 30% y el 12% durante el tratamiento concomitante con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores del CYP3A4). Por tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej. quinidina, paroxetina o fluoxetina) o el CYP3A4 (p. ej. ketoconazol o ritonavir), los pacientes pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas colinérgicas, principalmente náuseas y vómitos. En estos casos, en función de la tolerabilidad, podrá considerarse una reducción de la dosis de mantenimiento de galantamina (ver sección 4.2).

Memantina, un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), a una dosis de 10 mg una vez al día durante 2 días seguido de 10 mg dos veces al día durante 12 días, no presentó ningún efecto en la farmacocinética de galantamina (como galantamina cápsulas de liberación prolongada 16 mg una vez al día) en estado de equilibrio.

Efecto de galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

Las dosis terapéuticas de galantamina 24 mg/día no tuvieron ningún efecto en la cinética de digoxina, si bien pueden producirse interacciones farmacodinámicas (ver también interacciones farmacodinámicas).

Las dosis terapéuticas de galantamina 24 mg/día no tuvieron ningún efecto en la cinética ni 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 realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se recomienda precaución al prescribirlo a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si galantamina se excreta en la leche materna humana y no se dispone de estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres en tratamiento con galantamina 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 enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, galantamina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de galantamina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8. Reacciones adversas

La tabla siguiente refleja los datos obtenidos con galantamina en ocho ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo (N = 6.502), cinco ensayos clínicos abiertos (N = 1.454), y datos procedentes de notificaciones espontáneas tras la comercialización. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). Se produjeron principalmente durante el período de ajuste de la dosis, duraron menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayor parte de los pacientes presentaron un único episodio. La prescripción de antieméticos y la ingesta adecuada de líquidos pueden ser útiles en estos casos.

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

Estimación de la frecuencia: 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito	Deshidratación	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones, depresión	Alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas	
Trastornos del sistema nervioso		Síncope, mareos, temblor, cefalea, somnolencia, letargo	Parestesia, disgeusia, hipersomnolia, convulsiones*	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Bradicardia	Extrasístoles supraventriculares, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, palpitaciones	Bloqueo atrioventricular completo
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión, sofocos	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas	Dolor abdominal, dolor de la parte superior del abdomen, diarrea, dispepsia, molestias abdominales	Arcadas	
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens- Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, astenia, malestar		
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso	Aumento de las enzimas hepáticas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída, laceración		

* Entre los efectos relacionados con esta clase de medicamentos notificados con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa contra la demencia se incluyen convulsiones/ataques (ver la sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se prevé que los signos y síntomas de la sobredosis significativa de galantamina sean similares a los de la sobredosis por otros colinomiméticos. Por lo general, estos efectos influyen en el sistema nervioso central, el sistema nervioso parasimpático y la unión neuromuscular. Además de debilidad muscular o fasciculaciones, pueden desarrollarse algunos o todos los síntomas de una crisis colinérgica: náuseas intensas, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, micción, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular, junto con hipersecreciones traqueales y broncoespasmo, pueden dar lugar al compromiso vital de las vías respiratorias.

Existen informes de post-comercialización en los que se notificaron casos de *torsades de pointes*, prolongación del intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular y pérdida breve de la consciencia asociados a sobredosis involuntarias de galantamina. En un caso en el que se conocía la dosis, se ingirieron ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total) en un único día.

Dos casos adicionales de ingestión accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor torácico subesternal) y uno de 40 mg (vómitos) dieron lugar a períodos de hospitalizaciones breves para observación, con recuperación completa. Un paciente, al que se le prescribieron 24 mg/día y que tenía antecedentes de alucinaciones durante los dos años anteriores, recibió por error 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que precisaron hospitalización. Otro paciente, al que se le prescribieron 16 mg/día de solución oral, ingirió involuntariamente 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y presíncope una hora después, lo cual precisó tratamiento hospitalario. Sus síntomas se resolvieron en 24 horas.

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse las medidas generales de soporte. En casos graves, se pueden emplear anticolinérgicos, tales como atropina, como antídoto general para colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg i.v., con dosis adicionales basadas en la respuesta clínica.

Puesto que las estrategias para el tratamiento de la sobredosis están en continua evolución, se recomienda ponerse en contacto con un centro de toxicología para determinar las recomendaciones más recientes para el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidemencia, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA04.

Mecanismo de acción

Galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, galantamina refuerza la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente a través de su unión al centro alostérico del receptor. Como consecuencia, puede conseguirse un aumento de la actividad del sistema colinérgico, asociado a la mejora de la función cognitiva en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

Eficacia clínica y seguridad

Galantamina se desarrollaron originariamente en forma de comprimidos de liberación inmediata para su administración dos veces al día. Las dosis efectivas de galantamina en estos ensayos clínicos controlados con placebo de una duración de 5 a 6 meses fueron de 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, se consideró que las de 16 y 24 mg/día presentaron la mejor relación beneficio/riesgo y se conservaron como dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de galantamina se ha demostrado mediante criterios de valoración que evalúan los tres complejos sintomáticos principales de la enfermedad y a una escala global: ADAS-cog/11 (una medición de la función cognitiva basada en el rendimiento), DAD e inventario ADCS-ADL (mediciones de actividades de la vida diaria básicas e instrumentales), el inventario neuropsiquiátrico (una escala que mide las alteraciones del comportamiento) y CIBIC-plus (una evaluación global por parte de un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

Análisis de pacientes con respuesta combinado basado en al menos 4 puntos de mejora en ADAS-cog/11 respecto al valor inicial y CIBIC-plus inalterado + mejoría (1-4), y DAD/ADL inalterado + mejoría. Véase la tabla siguiente.

Mejoría mínima de 4 puntos respecto al valor basal en ADAS-cog/11 y CIBIC-plus inalterado + mejoría								
Tratamiento	Cambio en DAD ≥ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (mes 6)				Cambio en el inventario ADCS/ADL ≥ 0 GAL-USA-10 (mes 5)			
	N	n (%) de pacientes con respuesta	Comparación con placebo		n	n (%) de pacientes con respuesta	Comparación con placebo	
			Dif. (IC del 95%)	valor de p^\dagger			Dif. (IC del 95%)	valor de p^\dagger
<i>ITT clásico[#]</i>								
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
<i>LOCF Tradicional*</i>								
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: Intención de tratar								
† CMH: Prueba de diferencia frente a placebo								
* LOCF: Última observación extrapolada								

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 la dosis cada 4 semanas y una pauta posológica flexible de 16 o 24 mg/día durante un tratamiento de 6 meses de duración. Los comprimidos de liberación inmediata de galantamina (Gal-IR) se añadieron como grupo de control positivo. La eficacia se evaluó mediante las puntuaciones de ADAS-cog/11 y CIBIC-plus, como criterios coprimarios de valoración y con las puntuaciones de ADCS-ADL y NPI como criterios secundarios de valoración. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina (Gal-PR) demostraron mejoras estadísticamente significativas en la puntuación de ADAS-cog/11 en comparación con placebo, pero no fueron estadísticamente diferentes en la puntuación de CIBIC-plus en comparación con placebo. Los resultados de la puntuación de ADCS-ADL presentaron una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo en la semana 26.

Análisis de pacientes con respuesta combinado en la semana 26 basado en al menos 4 puntos de mejora respecto al valor inicial en ADAS-cog/11, puntuación total de ADL inalterado + mejoría (≥ 0) y sin empeoramiento en la puntuación de CIBIC-plus (1-4). Véase la tabla siguiente.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR [†]	Gal-PR*	Valor de p (Gal-PR* frente a placebo)
------------	---------	---------------------	---------	--

	(n = 245)	(n = 225)	(n = 238)	
Respuesta combinada: 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, 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 pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular concomitante (ver sección 4.4). En un análisis de subgrupos *post-hoc*, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con demencia vascular solo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Galantamina es un compuesto alcalínico 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 hidrosolubilidad (pH 6) es de 31 mg/ml. Galantamina tiene tres centros quirales. La forma S, R, S es la forma de aparición en condiciones naturales. Galantamina se metaboliza parcialmente a través de diferentes citocromos, principalmente el CYP2D6 y el CYP3A4. Algunos de los metabolitos que se forman durante la degradación de galantamina han demostrado ser activos *in vitro*, si bien no tienen relevancia *in vivo*.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la galantamina es alta, de $88,5 \pm 5,4\%$. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina son bioequivalentes a los comprimidos de liberación inmediata administrados dos veces al día en términos de AUC_{24h} y C_{min} . El valor de $C_{máx}$ se alcanza después de 4,4 horas y es aproximadamente un 24% inferior al del comprimido. Los alimentos no tienen un efecto significativo en el AUC de las cápsulas de liberación prolongada. La $C_{máx}$ aumentó en aproximadamente un 12% y el $T_{máx}$ aumentó en unos 30 minutos cuando la cápsula se administró después de ingerir alimentos. Sin embargo, es improbable que estos cambios sean clínicamente significativos.

Distribución

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

Biotransformación

Hasta el 75% de la dosis de galantamina se elimina por la vía metabólica. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 está implicado en la formación de O-desmetilgalantamina y que el CYP3A4 interviene en la formación de N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de radiactividad total en orina y heces no difirieron entre los metabolizadores lentos y rápidos para el CYP2D6. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, galantamina no modificada y su glucurónido representaron la mayor parte de la 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 después de una única administración. Norgalantamina fue detectable en el plasma de los pacientes después de la administración repetida, pero no representó más del 10% de la concentración de galantamina. En los estudios *in vitro* se indicó que el potencial de inhibición de galantamina con respecto a las principales formas del citocromo humano P450 es muy reducido.

Eliminación

La concentración plasmática de galantamina se reduce de forma biexponencial, con una semivida terminal

de unas 8-10 horas en sujetos sanos. El aclaramiento oral característico en la población estudiada es de aproximadamente 200 ml/min con una variabilidad entre pacientes del 30%, tal como se deduce del análisis poblacional de los comprimidos de liberación inmediata. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de ³H-galantamina, el 90-97% de la radiactividad se recuperó en orina y el 2,2-6,3% en heces. Después de la infusión i.v. y la administración oral, el 18-22% de la dosis se excretó en forma de 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

La farmacocinética de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado, de 8 mg a 24 mg una vez al día, en pacientes de edad avanzada y grupos jóvenes.

Características en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de galantamina disminuye con la reducción del aclaramiento de creatinina, tal como se observó en un estudio con sujetos con insuficiencia renal. En comparación con los pacientes con enfermedad de Alzheimer, las concentraciones plasmáticas máxima y mínima no aumentaron en los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 9 ml/min. Por tanto, no se espera ningún aumento de los acontecimientos adversos ni se precisan ajustes de 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 sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), el AUC y la semivida de galantamina se incrementaron en aproximadamente un 30% (ver sección 4.2).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

No se observó ninguna correlación aparente 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 ensayos amplios de fase III con una pauta posológica de 12 y 16 mg dos veces al día.

Las concentraciones plasmáticas en pacientes que experimentaron síncope se encontraron en el mismo intervalo que en otros pacientes con la misma dosis.

Se ha demostrado que la aparición de náuseas se correlaciona con concentraciones plasmáticas máximas superiores (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido (contenido de la cápsula):

Acetato de polivinilo.

Sílice coloidal anhidra.

Povidona.

Aceite vegetal hidrogenado.

Estearato de magnesio.

Lauril sulfato sódico.

Revestimiento de la cápsula:

Cuerpo

Gelatina.

Dióxido de titanio (E-171).

Tapa

Rojo allura (E-129).

Dióxido de titanio (E-171).

Gelatina.

Tinta

Goma laca.

Propilenglicol.

Hidróxido de potasio.

Óxido de hierro negro (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster de aluminio PVC/PE/PVdC – 2 años

Blíster Aluminio/aluminio – 3 años

Envase de polipropileno con tapa de polietileno (Securitainer) – 2 años, una vez *abierto* utilizar en los próximos 3 meses

Frasco de HDPE – 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster de aluminio PVC/PE/PVdC – No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Blíster Aluminio/aluminio – Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Envase de polipropileno con tapa de polietileno (Securitainer) – No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el envase perfectamente cerrado y conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Frasco de HDPE – Mantener el frasco perfectamente cerrado y conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio PVC/PE/PVdC – que contiene 7, 7 x 1 (blíster perforado unidosis), 10, 28, 28 x 1 (blíster perforado unidosis), 30, 30 x 1 (blíster perforado unidosis), 56, 84, 98 o 100 cápsulas.

Blíster de aluminio PVC/PE/PVdC calendario que contiene 28 o 28 x 1 (blíster calendario perforado unidosis) cápsulas.

Blíster Aluminio/aluminio preformado en frío – que contiene 7, 7 x 1 (blíster perforado unidosis), 10, 28, 28 x 1 (blíster perforado unidosis), 30, 30 x 1 (blíster perforado unidosis), 56, 84, 98 o 100 cápsulas.

Blíster Aluminio/aluminio calendario preformado en frío que contiene 28 o 28 x 1 (blíster calendario perforado unidosis) cápsulas.

Envase de polipropileno con tapa de polietileno y desecante de gel de sílice – 500 cápsulas.

Frasco de HDPE con tapón de polipropileno a prueba de niños y desecante de gel de sílice – 90 cápsulas.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Galantamina Mylan 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 74686

Galantamina Mylan 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 74687

Galantamina Mylan 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 74688

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

Fecha de la primera autorización: 09/octubre/2012

Fecha de la última renovación: 29/febrero/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2021