

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD

REMINYL 4 mg comprimido recubierto
REMINYL 8 mg comprimido recubierto
REMINYL 12 mg comprimido recubierto

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de REMINYL 4 mg contiene 4 mg de galantamina (como bromhidrato)
Cada comprimido de REMINYL 8 mg contiene 8 mg de galantamina (como bromhidrato)
Cada comprimido de REMINYL 12 mg contiene 12 mg de galantamina (como bromhidrato)

Excipientes ver 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

- 4 mg de galantamina en comprimidos de color blanco grisáceo, circulares, biconvexos, con la inscripción “JANSSEN” en un lado y “G4” en el otro lado;
- 8 mg de galantamina en comprimidos de color rosa, circulares, biconvexos y con la inscripción “JANSSEN” en un lado y “G8” en el otro;
- 12 mg de galantamina en comprimidos pardo-anaranjados, circulares, biconvexos, con la inscripción “JANSSEN” en un lado y “G12” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

4.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos/Ancianos

Administración

La galantamina se debe administrar 2 veces al día, preferiblemente con el desayuno y con la cena. Debe asegurarse una ingesta adecuada de fluidos durante el tratamiento. (Ver sección 4.8)

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 de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/día (4 mg 2 veces al día) durante cuatro semanas.

Dosis de mantenimiento

- La tolerancia y dosificación de galantamina debe reevaluarse de forma regular, preferiblemente a los tres meses después de iniciar el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de galantamina y la tolerancia de los pacientes al tratamiento deberá seguirse evaluando periódicamente, de acuerdo con las guías clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento podrá continuarse mientras exista un beneficio terapéutico favorable y el paciente tolere el tratamiento con galantamina. En caso de que no haya

evidencia de un efecto terapéutico o el paciente no tolere el tratamiento, deberá de valorarse la interrupción del tratamiento.

- La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día (8 mg 2 veces al día) y se debe mantener a los pacientes con 16 mg/día durante 4 semanas como mínimo.
- Se considerará de forma individual la posibilidad de un aumento de la dosis de mantenimiento a 24 mg/día (12 mg, 2 veces al día) tras una valoración adecuada, que incluya una evaluación de los beneficios clínicos y de la tolerabilidad.
- Se debe considerar una reducción de la dosis a 16 mg/día en aquellos pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren una dosis de 24 mg/día.
-
- No se produce efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento (p. ej., en la preparación para la cirugía).

Niños

La galantamina no está recomendada para su utilización en niños

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada a grave se puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de galantamina. En base al modelo farmacocinético, en pacientes con deterioro moderado de la función hepática, se recomienda comenzar la administración con 4 mg una vez al día, tomados preferentemente por la mañana, durante una semana como mínimo. A continuación, deben seguir con 4 mg 2 veces al día durante al menos 4 semanas. En estos pacientes, las dosis diarias no deben superar los 8 mg 2 veces al día. En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh superior a 9), está contraindicado el uso de galantamina (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario realizar ajustes de la dosis.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 9 ml/min, no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min), está contraindicado el uso de galantamina (ver sección 4.3).

Tratamiento concomitante

En pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol), se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis (ver sección 4.5).

4.3. CONTRAINDICACIONES

- No se debe administrar galantamina a pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de galantamina o a cualquier excipiente utilizado en las formulaciones.
- 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) e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 9 ml/min), está contraindicada la administración de galantamina en estos pacientes. Galantamina está contraindicada en pacientes que tienen tanto insuficiencia renal como insuficiencia hepática significativas.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

La 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. En la demencia de tipo Alzheimer, se han llevado a cabo estudios controlados con placebo de únicamente 6 meses de duración. En estos estudios, en los grupos tratados con galantamina, no se observó un aumento de la mortalidad.

El diagnóstico de demencia de Alzheimer debe realizarlo un médico con experiencia y siguiendo las directrices actuales. El tratamiento con galantamina se debe realizar bajo supervisión médica y sólo se iniciará si se puede contar con un cuidador que vigile regularmente la ingesta del fármaco por parte del paciente.

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

Como sucede con otros colinomiméticos, la galantamina debe administrarse con cautela en las siguientes enfermedades:

Enfermedades cardiovasculares: debido a su actividad farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (p. ej., bradicardia). Los posibles efectos de esta acción son especialmente importantes en pacientes con síndrome del seno enfermo u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular o que utilizan concomitantemente fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca, como digoxina y betabloqueantes o en pacientes con alteración de electrolitos no corregida (por ejemplo: hipercalemia, hipocalemia).

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

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

Enfermedades gastrointestinales: los pacientes con riesgo elevado de úlcera péptica, como los que presentan historial de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer esta enfermedad, 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.

Enfermedades neurológicas: se cree que los colinomiméticos pueden llegar a provocar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En ensayos clínicos, no se registró una mayor incidencia de convulsiones con galantamina en comparación con placebo. En raras ocasiones un incremento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas parkinsonianos.

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

Enfermedades pulmonares: los colinomiméticos deben prescribirse con cautela en pacientes con historia de asma grave, de enfermedad pulmonar obstructiva o de infecciones pulmonares activas (por ejemplo: neumonía).

Genitourinarias: no se recomienda el uso de galantamina en pacientes con retención urinaria o que se recuperan de cirugía de la vejiga.

Anestesia: la galantamina, como colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

La laca de aluminio S amarillo anaranjado (E110) que se encuentra en los comprimidos de 12 mg , puede causar reacciones alérgicas.

No deben de tomar esta medicina los pacientes con problemas poco frecuentes de intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.

4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, no se debe administrar galantamina junto a otros colinomiméticos. La galantamina antagoniza el efecto de los fármacos anticolinérgicos. Como era de esperar con los colinomiméticos, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica con fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca (p. ej., digoxina y betabloqueantes). La galantamina, como colinomimético, es probable que incremente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Interacciones farmacocinéticas

En la eliminación de galantamina intervienen varias vías metabólicas y la excreción renal.

La administración concomitante con alimentos reduce la velocidad de absorción de la galantamina, pero no afecta a la magnitud de la absorción. Se recomienda tomar la galantamina con alimentos para reducir al mínimo los efectos secundarios colinérgicos.

Otros fármacos que afectan al metabolismo de galantamina

Estudios de interacción con medicamentos han demostrado un aumento de la biodisponibilidad de la galantamina en aproximadamente 40% durante la administración con paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) y en 30% y 12% durante el tratamiento con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores CYP3A4). Por lo tanto, durante el inicio del tratamiento con inhibidores potentes de CYP2CD6 (ej. quinidina, paroxetina, fluoxetina o fluvoxamina) o CYP3A4 (e.j. ketoconazol, ritonavir) los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de los efectos secundarios colinérgicos, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, se considerará, basándonos en la tolerabilidad, una reducción de la dosis de mantenimiento de la galantamina. (ver sección 4.2).

Efecto de la galantamina sobre el metabolismo de otros fármacos

La galantamina a dosis terapéuticas (12 mg 2 veces al día) no tiene efecto sobre la cinética de digoxina y warfarina (ver interacciones farmacodinámicas)

4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo para la galantamina. Estudios en animales indican un ligero retraso en el desarrollo del feto y en los neonatos (Ver sección 5.3) Se deberá actuar con cautela cuando se prescriba el fármaco a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si en seres humanos la galantamina se excreta por la leche ni se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por tanto, las mujeres que siguen tratamiento con galantamina no deben amamantar a sus hijos.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

La galantamina puede provocar mareos y somnolencia, lo que podría afectar a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, especialmente durante las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en ensayos clínicos (incidencia $\geq 5\%$ y doble frecuencia que con el placebo) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, fatiga, mareos, cefalea, somnolencia y disminución de peso. En mujeres se observaron con más frecuencia náuseas, vómitos y anorexia.

Otros acontecimientos adversos frecuentes observados en ensayos clínicos (incidencia $\geq 5\%$ y $\geq$ placebo) fueron confusión, depresión, caídas, lesiones, insomnio, rinitis e infecciones de las vías urinarias.

La mayor parte de estos acontecimientos adversos se produjeron durante el periodo de titulación. Las náuseas y los vómitos, los acontecimientos adversos más frecuentes, 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.

Acontecimientos adversos observados durante los ensayos clínicos y tras la comercialización

<u>Tipo de órgano</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Raro</u>	<u>Muy raro</u>
Infecciones e infestaciones		Rinitis Infecciones en el tracto urinario			
Trastornos metabólicos y de nutrición		Anorexia Pérdida de peso		Deshidratación (que puede desencadenar insuficiencia renal y fracaso renal) Hipocalemia	
Trastornos psiquiátricos		Confusión Depresión (muy raramente asociada a suicidio) Insomnio		Agresión Agitación Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Somnolencia Síncope Temblor	Parestesia	Convulsiones	Empeoramiento del Parkinsonismo
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos		
Trastornos cardíacos			Arritmia auricular Infarto de miocardio Isquemia de miocardio Palpitaciones	Bradicardia (grave)	Bloqueo auriculo-ventricular
Trastornos vasculares			Enfermedad cerebrovascular Ataque isquémico transitorio		Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Vómito Náusea	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia			Disfagia Hemorragia gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Rash	Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Calambres en las piernas		
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Astenia Fatiga Fiebre Cefalea Malestar			

Lesiones , intoxicación y complicaciones de procedimientos		Lesiones Caídas			
--	--	-----------------	--	--	--

Las frecuencias están definidas como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raros (>1/10000, <1/1000) y muy raros (<1/10000).

Algunas de estas reacciones adversas pueden atribuirse a las propiedades colinérgicas de galantamina o en algunos casos puede representar manifestaciones o exacerbaciones de los procesos de trastorno subyacentes propios de la población anciana.

4.9. SOBREDOSIS

Síntomas

Se supone que los signos y síntomas de una sobredosis importante de galantamina serán similares a los de la sobredosis de otros colinomiméticos. Estos efectos afectan por lo general al sistema nervioso central, al sistema nervioso parasimpático y a la unión neuromuscular. Además de la debilidad muscular o las fasciculaciones, pueden desarrollarse algunos o todos los signos de una crisis colinérgica: náuseas intensas, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria y fecal, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. La debilidad muscular intensa junto a la hipersecreción traqueal y al broncospasmo, pueden poner en peligro la vía respiratoria.

En un informe de post-comercialización, se comunicaron casos de bradicardia, prolongación del QT, taquicardia ventricular y torsade de pointes acompañada por una pérdida momentánea de consciencia, relacionados con una ingesta accidental de ocho comprimidos de 4 mg en un día (32 mg en total).

Tratamiento

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

Dada la continua evolución de las estrategias para el tratamiento de los casos de sobredosis, lo más aconsejable sería ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar cuáles son las últimas recomendaciones para el tratamiento de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidemencia; código ATC: N06DA04.

La galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la fijación a un lugar alostérico del receptor. En consecuencia, en pacientes con demencia tipo Alzheimer se puede conseguir un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociada a una mejora de la función cognitiva.

Estudios clínicos

Las posologías de galantamina con las que se ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados con placebo, con una duración de 5 a 6 meses, fueron 16, 24 y 32 mg/día. Estas dosis de 16 y 24 mg/día se consideraron que tenían el mejor riesgo/beneficio y se han

determinado como dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de la galantamina se ha demostrado utilizando medidas de resultados que evalúan los tres complejos sintomáticos principales de la enfermedad y una escala global: el ADAS-Cog (el rendimiento basado en la medida de las capacidades cognitivas), DAD y ADCS-ADL- Inventory (medidas de las actividades básicas e instrumentales de la vida cotidiana), el Neuropsychiatric Inventory (una escala de medida de los trastornos de conducta) y el CIBIC-plus (una valoración global realizada por un médico independiente basándose en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador).

Análisis agregado de los pacientes respondedores basado en al menos 4 puntos de mejora en el ADAS-Cog/11 en comparación con el valor basal CIBIC-plus sin modificación + mejoría (1-4) y puntuación de las DAD/ADL sin modificación + mejoría.

Tratamiento	Mejoría mínima de 4 puntos con respecto al valor basal en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus sin modificación + mejoría							
	Variación del DAD ≥ 0 GAL-USA-1 y GAL-INT-1 (mes 6)				Variación del ADCS/ADL Inventory ≥ 0 GAL-USA-10 (Mes 5)			
	N	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo		N	n (%) de sujetos que respondieron	Comparación con placebo	
			Dif (95%CI)	valor $p^{\dagger}$			Dif (95%CI)	valor $p^{\dagger}$
<u>ITT clásica</u>								
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
<u>*LOCF trad.</u>								
Placebo	412	23 (5,6)	-	-	261	17(6,5)	-	-
Gal 16 mg/día	-	-	-	-	253	36(14,2)	7,7(2,13)	0,005
Gal 14 mg/día	399	58 (14,5)	8,9 (5,13)	<0,001	253	40(15,8)	9,3(4,15)	0,001

† Prueba CMH de diferencia con el placebo. *LOCF: Ultima observación llevada a cabo

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. 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

La galantamina es un compuesto alcalino con una constante de ionización (pK_a 8,2). Es ligeramente lipófilico y tiene un coeficiente de partición (Log P) en n-octanol/solución tampón (pH 12) de 1,09. La solubilidad en agua (pH 6) es de 31 mg/ml. La galantamina tiene tres centros quirales, la forma S, R, S es la forma de producción natural. La galantamina es

metabolizada parcialmente en varios citocromos, principalmente CYP2D6 y CYP3A4. Se ha demostrado que algunos de los metabolitos formados durante la degradación de la galantamina son activos *in vitro*, pero carecen de relevancia *in vivo*.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA GALANTAMINA

Absorción

La absorción es rápida, con un $t_{\text{máx}}$ aproximado de 1 hora tanto con los comprimidos como con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de la galantamina es elevada, $88,5 \pm 5,4\%$. La presencia de alimentos retrasa la velocidad de absorción y reduce la $C_{\text{máx}}$ un 25% aproximadamente, sin afectar a la magnitud de la absorción (Área Bajo la Curva).

Distribución

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

Metabolismo

Hasta un 75% de la galantamina administrada se elimina vía metabolismo. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 interviene en la formación de la O-desmetilgalantamina y el CYP3A4 interviene en la formación de la N-óxido-galantamina. Los niveles de excreción de la radiactividad total en orina y heces, no presentan diferencias entre los metabolizadores CYP2D6 rápidos y lentos. En el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina sin modificar y su glucurónido suponen la mayor parte de la radiactividad de la muestra. Ninguno de los metabolitos activos de la galantamina (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina) se pudo detectar en su forma no conjugada en plasma de metabolizadores lentos y rápidos después de administraciones únicas. La norgalantamina fue detectable en plasma de pacientes después de administraciones repetidas, pero sin llegar a representar más del 10% de los niveles de la galantamina. Estudios *in vitro* indicaron que la potencia inhibitoria de la galantamina en las principales formas del citocromo P450 humano es muy baja.

Eliminación

La concentración plasmática de la galantamina desciende de manera biexponencial, con una semivida terminal del orden de 7-8 horas en sujetos sanos. El aclaramiento, tras administración oral, en la población estudiada es de unos 200 ml/min con una variabilidad intersujetos del 30%. Siete días después de una dosis oral única de 4 mg de ^3H -galantamina, el 90-97% de la radiactividad se recupera en orina y el 2,2-6,3% en las heces. Después de la infusión i.v. y de la administración oral, el 18-22% de la dosis se excretó en la orina en forma de galantamina sin modificar en 24 horas, con un aclaramiento renal de $68,4 \pm 22,0$ ml/min, lo que representa un 20-25% del aclaramiento plasmático total.

Linealidad de la dosis

Después de la administración oral repetida de 12 mg y 16 mg de galantamina 2 veces al día, las concentraciones plasmáticas valle y máxima medias oscilaron entre 29-97 ng/ml y 42-137 ng/ml. La farmacocinética de la galantamina es lineal dentro del intervalo de dosis de 4-16 mg 2 veces al día. En pacientes tratados con 12 mg o 16 mg 2 veces al día no se observó acumulación de galantamina entre los 2 y los 6 meses.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS EN LOS PACIENTES

Los datos de ensayos clínicos en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer son un 30-40% más elevadas que en sujetos jóvenes sanos. De acuerdo con el análisis de la farmacocinética de la población estudiada, el aclaramiento en las mujeres es un 20% más bajo en comparación con los hombres. El aclaramiento de galantamina no se vio afectado de forma importante por la edad o la raza. El aclaramiento de la galantamina en metabolizadores lentos para el CYP2D6 es aproximadamente un 25% más bajo que en metabolizadores rápidos, aunque no se observa bimodalidad en la población. Por tanto, no se considera que la característica metabólica del paciente tenga importancia clínica en el conjunto de la población.

La farmacocinética de la galantamina en sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) fue comparable a la de los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9), el AUC y la semivida de la galantamina presentaban un aumento aproximado del 30% (ver sección 4.2).

La eliminación de la galantamina desciende a medida que lo hace el aclaramiento de creatinina, como se observó en un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal. En comparación con pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer, las concentraciones máxima y valle no están aumentadas en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 9 ml/min. Por tanto, no se esperan aumentos de los acontecimientos adversos y no es necesario realizar ajustes de la dosis (ver sección 4.2).

RELACIÓN ENTRE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

En los grandes ensayos de fase III con una posología de 12 mg y 16 mg 2 veces al día, no se observó una correlación aparente entre concentraciones plasmáticas medias y parámetros de eficacia (es decir, variaciones en el ADAS-Cog 11 y el CIBIC-plus a los 6 meses). Estos resultados indican que se pueden conseguir efectos máximos con las dosis estudiadas.

Las concentraciones plasmáticas en pacientes que experimentaron síncope se encontraban dentro de los mismos límites que en otros pacientes tratados con la misma dosis.

Se demuestra que la incidencia de náuseas está relacionada con concentraciones plasmáticas máximas más elevadas (ver sección 4.5).

5.3. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

Los datos preclínicos revelan la ausencia de riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los esperados por el efecto farmacodinámico de la galantamina. Esta suposición se basa en estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Núcleo del comprimido:

Sílice anhidra coloidal, crospovidona, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Recubrimiento:

Hipromelosa, propilenglicol, talco y dióxido de titanio (E171).

Los comprimidos de 4 mg contienen también óxido férrico amarillo (E172). Los comprimidos de 8 mg contienen óxido férrico rojo (E172). Los comprimidos de 12 mg contienen óxido férrico rojo y laca de aluminio S amarillo anaranjada (E110).

6.2. INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

6.3. PERÍODO DE VALIDEZ

2 años.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No son necesarias precauciones especiales para su conservación.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Los comprimidos están acondicionados en un *blister* de PVC-PE-PVDC/Alu con 14 comprimidos.

Tamaños de envases: 4 mg, 14 ó 56 comprimidos; 8 mg, 14, 56 ó 112 comprimidos; 12 mg, 56, 112 ó 168 comprimidos.

Envases comercializados en España: 4 mg, 14 ó 56 comprimidos; 8 mg, 56 comprimidos; 12 mg, 56 comprimidos.

6.6. INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

No aplicable.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

Julio 2005