

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

galantamina cinfa 8 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.
galantamina cinfa 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.
galantamina cinfa 24 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada 8 mg contiene 8 mg de galantamina (como bromhidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada 16 mg contiene 16 mg de galantamina (como bromhidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada 24 mg contiene 24 mg de galantamina (como bromhidrato).

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

8mg: Cápsulas duras de gelatina de color blanco opaco de tamaño 2 que contienen un comprimido de liberación prolongada redondo y biconvexo de 8 mg.

16mg: Cápsulas duras de gelatina de color rosa pálido opaco de tamaño 2 que contienen dos comprimidos de liberación prolongada redondos y biconvexos de 8 mg.

24mg: Cápsulas duras de gelatina de color naranja opaco de tamaño 2 que contienen tres comprimidos de liberación prolongada redondos y biconvexos de 8mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

galantamina cinfa está indicada en 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

Se debe confirmar de forma adecuada el diagnóstico de una probable demencia tipo Alzheimer según las guías clínicas vigentes (ver sección 4.4).

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/día durante cuatro semanas.

Dosis de mantenimiento

La tolerancia y la dosis de galantamina deben reevaluarse de forma regular, preferiblemente a los 3 meses de iniciarse el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de la 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. Se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no existan evidencias de efecto terapéutico o el paciente no tolere el tratamiento.

La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg/día y se debe mantener a los pacientes con 16 mg/día durante 4 semanas como mínimo.

El aumento de la dosis de mantenimiento de 24 mg/día debe hacerse de forma individualizada, tras una valoración adecuada del beneficio clínico y la tolerabilidad.

En aquellos pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren la dosis de 24 mg/día, se debe considerar una reducción de la dosis a 16 mg/día.

Retirada del tratamiento

No se produce efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento (p. ej., en la preparación para una intervención quirúrgica).

Cambiar de galantamina cinfa cápsulas de liberación prolongada a comprimidos galantamina comprimidos o solución oral

Se recomienda que los pacientes tomen la misma dosis diaria de galantamina. Los pacientes que cambie a una dosis de una vez al día deberán tomar la última dosis de galantamina comprimidos o solución oral por la noche e iniciar el tratamiento de galantamina cinfa cápsulas de liberación prolongada una vez al día a 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 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 pacientes con un deterioro moderado de la función hepática (puntuación de Child-Pugh de 7-9), basándose en un modelo farmacocinético, se recomienda comenzar la administración con 8 mg una vez al día, tomados preferentemente por la mañana, durante 1 semana como mínimo. Los pacientes deberán continuar con 8 mg una vez al día durante al menos 4 semanas. En estos pacientes, las dosis diarias no deben 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). En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario realizar ajuste de dosis.

Tratamiento concomitante

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

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Galantamina en la población pediátrica

Forma de administración

Las cápsulas de liberación prolongada galantamina cinfa deben tomarse por vía oral una vez al día por la mañana, preferiblemente con alimentos. Deben tragarse enteras con líquido. No deben masticarse ni machacarse.

Durante el tratamiento debe tomar una cantidad suficiente de líquidos (ver sección 4.8).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados 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 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 empleo

Tipos de demencia

galantamina cinfa está indicada 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 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 de la 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. Las muertes se debieron a diferentes causas. Alrededor de la mitad de las muertes por galantamina aparecen como resultado de varias causas vasculares (infarto de miocardio, apoplejía, y muerte repentina). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el tratamiento de pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

No se observó aumento de la mortalidad en el grupo tratado con galantamina en un estudio a largo plazo, aleatorizado, controlado con placebo en 2045 pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. La tasa de mortalidad en el grupo placebo fue significativamente superior que en el grupo tratado con galantamina. Hubo 56/1021 (5,5%) de muertes en los pacientes tratados con placebo y 33/1024(3,2%) de muertes en los pacientes tratados con galantamina (hazard ratios e intervalo de confianza del 95% de 0,58 [0,37 -0,89]; p=0,011).

El diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer debe realizarse conforme a las directrices actuales por un médico experimentado. 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.

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 pérdida de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento se deberá vigilar el peso de los pacientes.

Estados que requieren precaución

Al igual que con otros colinomiméticos la galantamina debe administrarse con cautela en las siguientes enfermedades:

Trastornos cardíacos

Debido a su acción farmacológica, los colinomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca, incluyendo bradicardia y todos los tipos de bloqueo del nódulo auriculoventricular (ver sección 4.8). Estos efectos pueden ser especialmente importantes en pacientes con 'síndrome del seno

enfermo' u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular o que utilizan concomitantemente medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, tales como digoxina y betabloqueantes o para pacientes con un trastorno electrolítico no corregido (ej. hipercalcemia, hipocalemia).

Por tanto se debe tener precaución cuando se administre galantamina a pacientes con enfermedades cardiovasculares, por ejemplo pacientes en periodo inmediato post-infarto de miocardio, nuevo diagnóstico de 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 acumulado de estudios controlados con placebo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con galantamina, se observó un incremento de la incidencia de ciertos efectos adversos cardiovasculares (ver sección 4.8).

Trastornos gastrointestinales

Los pacientes con riesgo elevado de úlcera péptica, por ejemplo con antecedentes de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer estas enfermedades, incluyendo aquellos que reciben concomitantemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), deberán ser vigilados ante la posible aparición de síntomas. No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con obstrucción gastrointestinal o convalecientes de cirugía gastrointestinal.

Trastornos del sistema nervioso

Se han notificado convulsiones con galantamina (ver sección 4.8). La actividad convulsiva puede ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En casos raros, un 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, de forma poco común, episodios cerebrovasculares (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta cuando se administra galantamina a pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Los colinomiméticos deben prescribirse con cautela en pacientes con antecedentes de asma grave o de enfermedad pulmonar obstructiva o infecciones pulmonares activas (por ejemplo neumonía).

Trastornos renales y urinarios

No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con retención urinaria o que se recuperan de cirugía vesical.

Procedimientos médicos y quirúrgicos

La galantamina, al ser un colinomimético, es probable que aumente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, especialmente en casos de deficiencia de pseudocolinesterasa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Debido a su mecanismo de acción, no se debe administrar galantamina concomitantemente con otros colinomiméticos, (tales como ambenonio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina administrada sistémicamente). La galantamina tiene potencial para antagonizar el efecto de los medicamentos 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 era de esperar con los colinomiméticos, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica con medicamentos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca como digoxina y betabloqueantes, ciertos agentes

bloqueantes de los canales de calcio y amiodarona. Se debe tener precaución con medicamentos que tienen potencial para causar *torsade de pointes*. En estos casos debe considerarse la posibilidad de realizar un ECG.

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

Interacciones farmacocinéticas

En la eliminación de galantamina intervienen varias vías metabólicas y la excreción renal. La posibilidad de interacciones clínicamente relevantes es baja. Sin embargo, en casos individuales la aparición de interacciones significativas podría tener una relevancia clínica.

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

Otros medicamentos que afectan al metabolismo de galantamina

Estudios formales de interacción con medicamentos han mostrado un aumento de la biodisponibilidad de la galantamina de aproximadamente 40% durante la administración conjunta 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 (por ejemplo, quinidina, paroxetina, fluoxetina o fluvoxamina) o CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol o ritonavir) los pacientes pueden experimentar una mayor incidencia de las reacciones adversas colinérgicas, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, en función de la tolerabilidad, puede considerarse una reducción de la dosis de mantenimiento de la galantamina (ver sección 4.2).

Memantina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), 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, no tuvo efecto sobre la farmacocinética de galantamina (como las cápsulas de liberación prolongada de 16 mg una vez al día) en estado estacionario.

Efecto de la galantamina sobre el metabolismo de otros medicamentos

La galantamina a dosis terapéuticas (24 mg/día) no tuvo efecto sobre la cinética de digoxina aunque pueden aparecer interacciones farmacodinámicas (ver también interacciones farmacodinámicas).

La galantamina a dosis terapéuticas (24 mg/día) no tuvo efecto en la cinética y tiempo de protrombina de warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si en seres humanos la galantamina se excreta por la leche materna humana y no 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.

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 y utilizar máquinas es leve o moderada. Los síntomas incluyen mareos y somnolencia, especialmente durante las primeras semanas después de iniciar el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla refleja los datos obtenidos con galantamina en ocho ensayos clínicos de doble ciego controlados con placebo (N=6.502), cinco ensayos clínicos abiertos (N=1.454) y de informes voluntarios posteriores a la comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron náuseas (21%) y vómitos (11%). La mayor parte de éstas se produjeron durante el periodo de titulación, duró menos de una semana y la mayoría de los pacientes sólo experimentaron un episodio. En estos casos puede ser útil la prescripción de antieméticos y la administración de una ingesta adecuada de líquidos.

En un ensayo clínico de doble ciego, aleatorio y controlado con placebo, el perfil de seguridad del tratamiento una vez al día con cápsulas de liberación prolongada de galantamina fue parecido en frecuencia y evolución al llevado a cabo con comprimidos de galantamina.

Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$).

Tipo de Órgano-sistema	Frecuencia de efectos adversos			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos metabólicos y de nutrición		Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Alucinación; Confusión	Alucinación visual; Alucinación auditiva	
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargia	Parestesia; Disgeusia; Hipersomnia; Convulsiones*	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardiacos		Bradicardia	Estrasistoles supraventriculares; Bloqueo auriculoventricular de primer grado; Bradicardia sinusal; Palpitación	Bloqueo auriculoventricular completo
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; Rubor	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos; Náuseas	Dolor abdominal; Dolor abdominal superior; Diarrea;	Náuseas	

		Dispepsia; Malestar abdominal		
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens- Johnson; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga; Astenia; Malestar		
Exploraciones		Disminución de peso	Aumento de las enzimas hepáticas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		Caídas Laceración		

* Efectos de clase notificados con medicamentos antidemencia inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen convulsiones / ataques (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Es previsible que los signos y síntomas de una sobredosis importante de galantamina sean 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 broncoespasmo, pueden poner en peligro la vía respiratoria.

Existen casos del período postcomercialización 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 en un solo día la dosis ingerida fue de ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total).

Se notificaron dos casos más de toma accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor de pecho subesternal) y uno de 40 mg (vómitos) que dieron lugar a períodos de

hospitalizaciones breves para observación, con recuperación completa. Un paciente, al que se le prescribió 24 mg/día y que tenía un historial de alucinaciones durante los dos años anteriores, recibió equivocadamente 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que requirieron hospitalización. Otro paciente al que se prescribió 16 mg/día de solución oral, inadvertidamente tomó 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y presíncope una hora después, el cual necesitó tratamiento hospitalario. Los síntomas se resolvieron en 24 horas.

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, deberán utilizarse medidas generales de soporte. En casos graves, se pueden utilizar anticolinérgicos, como atropina, como antídoto general para los colinomiméticos. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg intravenosamente, con dosis posteriores en función de 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: medicamentos antidemencia.

Código ATC: N06DA04

Mecanismo de acción

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 de tipo Alzheimer se puede conseguir un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociada a una mejora de la función cognitiva.

Estudios clínicos

La galantamina se desarrolló en un principio en forma de comprimidos de liberación inmediata para ser tomados 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. Estas dosis de 16 y 24 mg/día se consideraron que tenían la mejor relación beneficio/riesgo y son las dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de la galantamina se ha demostrado mediante los cambios en las puntuaciones de diferentes escalas que evalúan los tres principales complejos sintomáticos de la enfermedad y una escala global: el ADAS-Cog/11 (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 compuesto de los pacientes respondedores basado en mejoras de al menos 4 puntos en ADAS-Cog/11 en comparación con el valor basal, puntuaciones en CIBIC-plus sin cambios + mejoría (1-4) y puntuación en DAD/ADL sin cambios + mejoría. Véase la siguiente Tabla.

Mejoría mínima de 4 puntos con respecto al valor basal en ADAS-Cog/11 y CIBIC-plus sin cambios + mejoría								
Tratamiento	Variación del DAD ≥ 0 GAL-USA-1 and 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 - †			Dif (95% CI)	Valor p - †

ITT Clásica ITT#								
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: <i>Por intención de tratar</i>								
† Prueba CMH de diferencia respecto al placebo.								
* LOCF: Última observación llevada a cabo.								

La eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina se comprobó en un ensayo aleatorio, de doble ciego y controlado con, GAL-INT-10, utilizando una dosis escalonada de 4 semanas, una dosificación flexible de 16 o 24 mg/día para un tratamiento de 6 meses de duración. Se añadieron cápsulas de liberación inmediata de Galantamina (Gal-IR) como rama de control positiva. Se determinó su eficacia con ayuda de las puntuaciones ADAS-cog/11 y CIBIC-plus como criterios de eficacia principales y las puntuaciones ADCS-ADL y NPI como covariables secundarios. Las cápsulas de liberación prolongada de Galantamina (Gal-PR) demostraron mejorías estadísticamente significativas en la puntuación ADAS-cog/11 en comparación con placebo, pero no fueron estadísticamente diferentes en la puntuación CIBIC-plus en comparación con placebo. Los resultados de la puntuación ADCS-ADL fueron estadística y significativamente mejores en comparación con placebo en la semana 26.

Análisis compuesto de los pacientes respondedores en la semana 26 basado en mejoras de al menos 4 puntos en ADAS-Cog/11 en comparación con el valor basal, puntuaciones en Total ADL sin cambios + mejoría (≥ 0) y en puntuaciones CIBIC-plus (1-4) sin empeoramiento . Véase la siguiente Tabla.

GAL-INT-10	Placebo	Gal-IR†	Gal-PR*	Valor <i>p</i> (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 se mantiene 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 sólo 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 (pKa 8,2). Es ligeramente lipofílico 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 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*.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la galantamina es alta, $88,5 \pm 5,4\%$. Las cápsulas de liberación prolongada de Galantamina son bioequivalentes a los comprimidos de liberación inmediata de dos veces al día con respecto a AUC_{24h} y C_{min} . El valor C_{max} se alcanza transcurridas 4,4 horas y es aprox. un 24% inferior al del comprimido. Los alimentos no afectan de forma significativa sobre el AUC de las cápsulas de liberación prolongada. El C_{max} aumentó cerca de un 12% y T_{max} aumentó cerca de unos 30 minutos cuando se suministró la cápsula tras la ingesta de alimentos. Sin embargo, estos cambios no son significativos desde un punto de vista clínico.

Distribución

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

Biotransformación

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 el potencial de inhibición de galantamina en lo que se refiere a 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 8-10 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% como se deriva del análisis de la población de cápsulas de liberación prolongada. 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 perfusión intravenosa 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

La farmacocinética de galantamina de las cápsulas de liberación prolongada de Galantamina son dosis proporcionales dentro del intervalo de dosis estudiado de 8 mg a 24 mg una vez al día en grupos de jóvenes y ancianos.

Características en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Los datos de ensayos clínicos en pacientes indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer son de un 30-40% más elevadas que en sujetos jóvenes sanos, principalmente debido a edad avanzada y a la función renal reducida. 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 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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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 aumentaron en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 9 ml/min. Por 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 (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 existe una correlación aparente entre las concentraciones plasmáticas medias y se observaron parámetros de eficacias (es decir, cambios en ADAS-cog/11 y CIBIC-plus en el mes 6) en ensayos grandes de Fase III con una dosificación de 12 y 16 mg dos veces al día.

Las concentraciones plasmáticas en pacientes que sufren síncope se situaron dentro del mismo rango que en los demás pacientes con la misma dosis.

Se demuestra una presencia de náuseas correlacionada con mayores concentraciones plasmáticas máximas (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos revelan la ausencia de riesgos especiales para los seres humanos. Esta suposición se basa en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido del comprimido (cápsulas de liberación prolongada)

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Etilcelulosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento

8 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

16 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172).

24 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Carmín de índigo (E 132)

Eritrosina (E 127)

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro amarillo (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVDC-Aluminio transparente

Tamaños:

8mg: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 cápsulas de liberación prolongada

16mg: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 cápsulas de liberación prolongada

24 mg: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 cápsulas de liberación prolongada

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

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta

31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2013 / Noviembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021