ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar GALANTAMINE ER y GALANTAMINE de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para GALANTAMINE ER y GALANTAMINE.

GALANTAMINE ER (cápsulas de liberación prolongada de galantamina), para uso oral
GALANTAMINE (comprimidos de galantamina), para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU. 2001

----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------

Advertencias y precauciones. (5.6) 8/2021

----------INDICACIONES Y MODO DE USO----------

GALANTAMINE ER y GALANTAMINE son inhibidores de la colinesterasa indicados para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer. (1)

----------POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN----------

- GALANTAMINE ER: la dosis inicial recomendada es de 8 mg/día en la mañana; aumentar a la dosis de mantenimiento inicial de 16 mg/día después de un mínimo de 4 semanas. Según el beneficio clínico y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 24 mg/día después de un mínimo de 4 semanas a 16 mg/día. (2.1)
- La conversión de GALANTAMINE comprimidos a GALANTAMINE ER debe ocurrir en la misma dosis diaria con la última dosis de GALANTAMINE comprimidos tomada por la noche y comenzando el tratamiento con GALANTAMINE ER una vez al día a la mañana siguiente. (2.1)
- GALANTAMINE comprimidos: la dosis inicial recomendada es de 4 mg dos veces al día; aumentar a la dosis de mantenimiento inicial de 8 mg dos veces al día después de un mínimo de 4 semanas. Según el beneficio clínico y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 12 mg dos veces al día después de un mínimo de 4 semanas a 8 mg dos veces al día. (2.2)
- Tómelo con alimentos; procure una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento. (2.1)
- Insuficiencia hepática: no debe exceder de 16 mg/día para insuficiencia hepática moderada; no usar en pacientes con insuficiencia hepática grave. (2.3)
- Insuficiencia renal: no debe exceder los 16 mg/día para la eliminación de creatininio 9 a 59 ml/min; no usar en pacientes con eliminación de creatininio menor de 9 ml/min. (2.4)

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------

- Cápsulas de liberación prolongada: 8 mg, 16 mg, 24 mg. (3)
- Comprimidos: 4 mg, 8 mg, 12 mg. (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

Hipersensibilidad conocida al bromhidrato de galantamina o cualquier excipiente. (4)

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

- Reacciones cutáneas serias: suspender ante la primera aparición de erupción cutánea. (5.1)
- Se debe considerar que todos los pacientes tienen riesgo de sufrir efectos adversos sobre la conducción cardíaca, incluida la bradicardia y el bloqueo AV, debido a los efectos vagotónicos sobre los ganglios sinoauriculares y auriculoventriculares. (5.3)
- Hemorragia gastrointestinal activa u oculta: monitorear, especialmente en aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras. (5.4)
- Los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. (5.5)
- Monitorear los eventos adversos respiratorios en pacientes con antecedentes de asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva. (5.7)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

Las reacciones adversas más frecuentes (≥5 %) fueron náuseas, vómitos, diarrea, mareos, dolor de cabeza y disminución del apetito. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Patriot Pharmaceuticals, LLC llamando al 1-800-667-8570 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web *www.fda.gov/medwatch*.

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS----------

- Potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos. (7.1)
- Se espera un efecto sinérgico cuando se administra junto con succinilcolina, otros inhibidores de la colinesterasa, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos. (7.2)

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

Embarazo: según los datos de estudios con animales, puede causar daño fetal. (8.1)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.

Revisado: 10/2021

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1 GALANTAMINE ER cápsulas de liberación prolongada
2.2 GALANTAMINE comprimidos de liberación inmediata
2.3 Dosis para pacientes con insuficiencia hepática
2.4 Dosis para pacientes con insuficiencia renal
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Reacciones cutáneas graves
5.2 Anestesia
5.3 Afecciones cardiovasculares
5.4 Afecciones gastrointestinales
5.5 Afecciones genitourinarias
5.6 Afecciones neurológicas
5.7 Afecciones pulmonares
5.8 Muertes en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL)
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia en poscomercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Uso con anticolinérgicos
7.2 Uso con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia hepática
8.7 Insuficiencia renal
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Medidas de resultado del estudio
14.2 Comprimidos de liberación inmediata
14.3 Cápsulas de liberación prolongada
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

GALANTAMINE ER y GALANTAMINE están indicados para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 GALANTAMINE ER cápsulas de liberación prolongada

Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER deben administrarse una vez al día por la mañana, preferiblemente con alimentos.

La dosis inicial recomendada de GALANTAMINE ER es 8 mg/día. La dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento inicial de 16 mg/día después de un mínimo de 4 semanas. Un nuevo aumento a 24 mg/día debe intentarse después de un mínimo de 4 semanas a 16 mg/día. Los aumentos de dosis deben basarse en la evaluación del beneficio clínico y la tolerabilidad de la dosis anterior.

La dosis de GALANTAMINE ER que ha demostrado ser eficaz en un ensayo clínico controlado es de 16–24 mg/día.

Los pacientes que actualmente reciben tratamiento con GALANTAMINE comprimidos pueden convertirse a GALANTAMINE ER (cápsulas de liberación prolongada) tomando su última dosis de GALANTAMINE comprimidos por la noche y comenzando el tratamiento con GALANTAMINE ER una vez al día a la mañana siguiente. La conversión de GALANTAMINE comprimidos a GALANTAMINE ER debe ocurrir en la misma dosis diaria total.

2.2 GALANTAMINE comprimidos de liberación inmediata

La dosis de GALANTAMINE comprimidos que ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos controlados es de 16–32 mg/día administrada como una dosis dos veces al día. Como la dosis de 32 mg/día se tolera menos que las dosis más bajas y no proporciona una mayor eficacia, el rango de dosis recomendado es 16–24 mg/día administrado dos veces al día. La dosis de 24 mg/día no proporcionó un beneficio clínico estadísticamente significativo mayor que 16 mg/día. Sin embargo, es posible que una dosis diaria de 24 mg de GALANTAMINE proporcione un beneficio adicional para algunos pacientes.

La dosis inicial recomendada de GALANTAMINE comprimidos es 4 mg dos veces al día (8 mg/día). La dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento inicial de 8 mg dos veces al día (16 mg/día) después de un mínimo de 4 semanas. Un nuevo aumento a 12 mg dos veces al día (24 mg/día) debe intentarse después de un mínimo de 4 semanas a 8 mg dos veces al día (16 mg/día).

Los aumentos de dosis deben basarse en la evaluación del beneficio clínico y la tolerabilidad de la dosis anterior.

Los comprimidos de GALANTAMINE deben administrarse dos veces al día, preferiblemente con las comidas de la mañana y de la noche.

Se debe advertir a los pacientes y cuidadores que procuren una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento. Si la terapia se ha interrumpido durante más de tres días, el paciente debe reiniciarla con la dosis más baja y la dosis debe aumentarse a la dosis actual.

La suspensión abrupta de GALANTAMINE ER y GALANTAMINE en aquellos pacientes que habían estado recibiendo dosis en el rango efectivo no se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos en comparación con aquellos que continuaron recibiendo las mismas dosis de ese medicamento. Sin embargo, los efectos beneficiosos de GALANTAMINE ER y GALANTAMINE se pierden cuando se suspende la administración del medicamento.

2.3 Dosis para pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7–9), la dosis generalmente no debe exceder los 16 mg/día. No se recomienda usar GALANTAMINE ER y GALANTAMINE en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh de 10–15) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

2.4 Dosis para pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con eliminación de creatininio de 9 a 59 ml/min, la dosis generalmente no debe exceder los 16 mg/día. En pacientes con eliminación de creatininio inferior a 9 ml/min, no se recomienda el uso de GALANTAMINE ER y GALANTAMINE *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER contienen 8 mg, 16 mg y 24 mg de galantamina como 10.25 mg, 20.51 mg y 30.76 mg de hidrobromuro de galantamina, respectivamente. Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER contienen gránulos decolor blanco a blanquecino y están disponibles en las siguientes concentraciones:

Cápsula de gelatina dura de 8 mg de color blanco opaco, tamaño 4, con la inscripción "GAL 8"

Cápsula de gelatina dura de 16 mg de color rosa opaco, tamaño 2, con la inscripción "GAL 16"

Cápsula de gelatina dura de 24 mg de color caramelo opaco, tamaño 1, con la inscripción "GAL 24"

Los comprimidos de GALANTAMINE contienen 4 mg, 8 mg y 12 mg de galantamina como 5.126 mg, 10.253 mg y 15.379 mg de hidrobromuro de galantamina, respectivamente. Los comprimidos de GALANTAMINE están disponibles en las siguientes concentraciones:

Comprimido circular de 4 mg, biconvexo, blanquecino, con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "G 4" en la otra

Comprimido circular de 8 mg, biconvexo, rosa, con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "G 8" en la otra

Comprimido circular de 12 mg, biconvexo, naranja-marrón, con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "G 12" en la otra

4 CONTRAINDICACIONES

GALANTAMINE ER y GALANTAMINE están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de galantamina o a cualquier excipiente utilizado en la formulación.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda) en pacientes que recibieron GALANTAMINE ER y GALANTAMINE. Informe a los pacientes y cuidadores que el uso de GALANTAMINE ER o GALANTAMINE debe suspenderse ante la primera aparición de un sarpullido en la piel, a menos que el sarpullido claramente no esté relacionado con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren una erupción cutánea grave, el uso de este medicamento no debe reanudarse y se debe considerar una terapia alternativa.

5.2 Anestesia

Es probable que la galantamina, como inhibidor de la colinesterasa, exagere los efectos de bloqueo neuromuscular de los agentes bloqueadores neuromusculares de tipo succinilcolina y similares durante la anestesia.

5.3 Afecciones cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa tienen efectos vagotónicos sobre los ganglios sinoauriculares y auriculoventriculares, lo que provoca bradicardia y bloqueo AV. Se han informado bradicardia y todos los tipos de bloqueo cardíaco en pacientes con y sin anomalías de la conducción cardíaca subyacentes conocidas *[consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)]*. Por lo tanto, se debe considerar que todos los pacientes tienen riesgo de sufrir efectos adversos sobre la conducción cardíaca.

Los pacientes tratados con galantamina hasta 24 mg/día que usan la pauta posológica recomendada mostraron un aumento relacionado con la dosis en el riesgo de síncope (placebo 0.7 % [2/286]; 4 mg dos veces al día 0.4 % [3/692]; 8 mg dos veces al día 1.3 % [7/552]; 12 mg dos veces al día 2.2 % [6/273]).

5.4 Afecciones gastrointestinales

A través de su acción primaria, se puede esperar que los colinomiméticos aumenten la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar síntomas de hemorragia gastrointestinal activa u oculta, especialmente aquellos con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o pacientes que usan medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) concomitantes. Los estudios clínicos de galantamina no han mostrado un aumento, en relación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.

Se ha demostrado que la galantamina, como consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas, produce náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso. Durante la terapia, se debe controlar el peso del paciente.

5.5 Afecciones genitourinarias

Aunque esto no se observó en los ensayos clínicos con galantamina, los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

5.6 Afecciones neurológicas

Convulsiones: se cree que los inhibidores de la colinesterasa tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas *[consulte Reacciones adversas (6.2)]*. La actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer deben ser monitoreados de cerca para detectar convulsiones mientras toman galantamina.

El aumento del tono colinérgico puede empeorar los síntomas relacionados con los trastornos extrapiramidales *[consulte Reacciones adversas(6.2)]*.

5.7 Afecciones pulmonares

Debido a su acción colinomimética, la galantamina debe prescribirse con cuidado a pacientes con antecedentes de asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva. La función respiratoria debe ser monitoreada de cerca por la aparición de efectos adversos respiratorios.

5.8 Muertes en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL)

En dos ensayos aleatorizados controlados con placebo de 2 años de duración en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), un total de 13 pacientes tratados con galantamina (n=1026) y 1 paciente con placebo (n=1022) fallecieron. Las muertes se debieron a diversas causas que podrían esperarse en una población anciana; aproximadamente la mitad de las muertes por galantamina parecían tener diversas causas vasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita).

Aunque la diferencia en la mortalidad entre los grupos tratados con galantamina y placebo en estos dos estudios fue significativa, los resultados son muy discrepantes con otros estudios de galantamina. Específicamente, en estos dos estudios de DCL, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con placebo fue marcadamente más baja que la tasa de los pacientes tratados con placebo en

los ensayos de galantamina en la enfermedad de Alzheimer u otras demencias (0.7 por 1000 personas-año en comparación con 22–61 por 1000 personas año, respectivamente). Aunque la tasa de mortalidad en los pacientes con DCL tratados con galantamina también fue más baja que la observada en los pacientes tratados con galantamina en la enfermedad de Alzheimer y otros ensayos de demencia (10.2 por 1000 personas-año en comparación con 23–31 por 1000 personas-año, respectivamente), la diferencia relativa fue mucho menor. Cuando se combinaron los estudios sobre la enfermedad de Alzheimer y otros estudios sobre demencia (n=6000), la tasa de mortalidad en el grupo de placebo excedió numéricamente a la del grupo de galantamina. Además, en los estudios de DCL, ningún paciente del grupo de placebo murió después de 6 meses, un hallazgo muy inesperado en esta población.

Las personas con deterioro cognitivo leve demuestran un deterioro aislado de la memoria mayor de lo esperado para su edad y educación, pero no cumplen con los criterios de diagnóstico actuales para la enfermedad de Alzheimer.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves se especifican más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Reacciones cutáneas graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Afecciones cardiovasculares *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Afecciones gastrointestinales *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Afecciones genitourinarias *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Afecciones neurológicas *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Afecciones pulmonares *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*
- Muertes en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con galantamina de ensayos clínicos doble ciego (≥5 %) fueron náuseas, vómitos, diarrea, mareos, dolor de cabeza y disminución del apetito.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión del tratamiento (≥1 %) en pacientes tratados con galantamina de ensayos clínicos doble ciego fueron náuseas (6.2 %), vómitos (3.3 %), disminución del apetito (1.5 %) y mareos (1.3 %).

Se evaluó la seguridad de las formulaciones de galantamina en cápsulas de liberación prolongada y comprimidos de liberación inmediata en 3956 pacientes tratados con galantamina que participaron en 8 estudios clínicos controlados con placebo y 1454 pacientes en 5 estudios clínicos abiertos con demencia leve a moderada del Tipo de Alzheimer. En los estudios clínicos, el perfil de seguridad del tratamiento una vez al día con galantamina de liberación prolongada fue similar en frecuencia y naturaleza al observado con los comprimidos. La información presentada en esta sección se derivó de estudios combinados doble ciego y de datos combinados abiertos.

Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas informadas en el ≥1 % de los pacientes tratados con galantamina en 8 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en el ≥1 % de los pacientes tratados con galantamina en ensayos clínicos combinados doble ciego controlados por placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Galantamina (n=3956) %	Placebo (n=2546) %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	7.4	2.1
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	3.6	2.3
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	7.5	3.4
Cefalea	7.1	5.5
Temblor	1.6	0.7
Somnolencia	1.5	0.8
Síncope	1.4	0.6
Letargo	1.3	0.4
Trastornos cardíacos		
Bradicardia	1.0	0.3
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20.7	5.5
Vómitos	10.5	2.3
Diarrea	7.4	4.9
Dolor abdominal	3.8	2.0
Malestar abdominal	2.1	0.7
Dispepsia	1.5	1.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	1.2	0.5
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga	3.5	1.8
Astenia	2.0	1.5
Malestar	1.1	0.5
Investigaciones		
Pérdida de peso	4.7	1.5
Lesión, intoxicación o complicaciones relacionadas con el procedimiento		
Caída	3.9	3.0
Laceración	1.1	0.5

La mayoría de estas reacciones adversas se produjeron durante el período de aumento de la dosis. En aquellos pacientes que experimentaron la reacción adversa más frecuente, náuseas, la duración media de las náuseas fue de 5–7 días.

Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con galantamina

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en el <1 % de todos los pacientes tratados con galantamina (N=3956) en los conjuntos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego anteriores. Además, se incluyen todas las reacciones adversas adicionales informadas en cualquier frecuencia en pacientes (N=1454) que participaron en estudios abiertos. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 anterior no se incluyeron a continuación:

Trastornos nutricionales y del metabolismo: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, hipersomnia, parestesia

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos cardíacos: bloqueo auriculoventricular de primer grado, palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares

Trastornos vasculares: rubefacción, hipotensión

Trastornos gastrointestinales: arcadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: debilidad muscular

Discontinuación por reacciones adversas

En los 8 estudios controlados con placebo en adultos, 418 (10.6 %) pacientes tratados con galantamina (N=3956) y 56 (2.2 %) de los pacientes tratados con placebo (N=2546) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Aquellos eventos con una incidencia de ≥0.5 % en los pacientes tratados con galantamina incluyeron náuseas (245, 6.2 %), vómitos (129, 3.3 %), disminución del apetito (60, 1.5 %), mareos (50, 1.3 %), diarrea (31, 0.8 %), dolor de cabeza (29, 0.7 %), y disminución de peso (26, 0.7 %). El único evento con una incidencia del ≥0.5 % en los pacientes tratados con placebo fueron las náuseas (17, 0.7 %).

En los 5 estudios abiertos, 103 (7.1 %) pacientes (N=1454) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Aquellos eventos con una incidencia de ≥0.5 % incluyeron náuseas (43, 3.0 %), vómitos (23, 1.6 %), disminución del apetito (13, 0.9 %), dolor de cabeza (12, 0.8 %), disminución de peso (9, 0.6 %), mareos (8, 0.6 %) y diarrea (7, 0.5 %).

6.2 Experiencia en poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de GALANTAMINE ER y GALANTAMINE. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento:

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, trastorno extrapiramidal *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*

Trastornos auditivos y laberínticos: acúfenos

Trastornos cardíacos: bloqueo auriculoventricular completo

Trastornos vasculares: hipertensión

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, aumento de enzimas hepáticas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso con anticolinérgicos

La galantamina tiene el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

7.2 Uso con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa

Se espera un efecto sinérgico cuando los inhibidores de colinesterasa se administran junto con succinilcolina, otros inhibidores de la colinesterasa, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos tales como bentanecol *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo de desarrollo asociado con el uso de GALANTAMINE ER o GALANTAMINE en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la administración de galantamina durante el embarazo causó toxicidad para el desarrollo (mayor incidencia de anomalías morfológicas y disminución del crecimiento en la descendencia) a dosis similares o superiores a las utilizadas clínicamente (consulte Datos).

En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

Datos

Datos en animales

En ratas, la administración de galantamina (dosis orales de 2, 8 o 16 mg/kg/día), desde el día 14 (hembras) o el día 60 (machos) antes del apareamiento y continuando en las hembras durante el período de organogénesis, causó una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales en las dos dosis más altas, que se asociaron con toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas (2 mg/kg/día) es aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 24 mg/día sobre la base de la superficie corporal (mg/m^2). Cuando la galantamina (dosis orales de 4, 12, 28 o 40 mg/kg/día) se administró a conejas preñadas durante todo el período de organogénesis, se observaron pequeños aumentos en las malformaciones viscerales fetales y variaciones esqueléticas a la dosis más alta que se asoció con toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos (28 mg/kg/día) es aproximadamente 20 veces la DMRH sobre la base de un mg/m^2. En un estudio en el que se administró galantamina por vía oral a ratas preñadas (2, 8 o 16 mg/kg/día) desde el comienzo de la organogénesis hasta el día 21 posparto, el peso de las crías disminuyó al nacer y durante el período de lactancia con las dos dosis más altas. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratas (2 mg/kg/día) es aproximadamente igual a la DMRH sobre la base de un mg/m^2.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de galantamina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos de GALANTAMINE ER o GALANTAMINE sobre la producción de leche.

Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de GALANTAMINE ER o GALANTAMINE de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por GALANTAMINE ER o GALANTAMINE, o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

8.4 Uso pediátrico

No se determinó la seguridad y la eficacia del medicamento en los pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En ocho ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo y en 5 ensayos abiertos en un total de 6519 pacientes se ha investigado GALANTAMINE ER o GALANTAMINE en el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer *[consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)]*. La edad media de los pacientes incluidos en estos estudios clínicos fue de 75 años; el 78 % de estos pacientes tenían entre 65 y 84 años y el 10 % de los pacientes tenían 85 años o más.

8.6 Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda hacer un ajuste de la dosis. No se recomienda usar GALANTAMINE ER y GALANTAMINE en pacientes con insuficiencia hepática grave *[consulte Posología y forma de administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Insuficiencia renal

En pacientes con una depuración de creatininio de 9 a 59 ml/min, se recomienda realizar un ajuste de dosis. No se recomienda el uso de GALANTAMINE ER o GALANTAMINE en pacientes con eliminación de creatininio menor a 9 ml/min *[consulte Posología y forma de administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSIS

Debido a que las estrategias para el manejo de la sobredosis evolucionan continuamente, es aconsejable contactar a un centro de control de intoxicaciones para determinar las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis de cualquier medicamento.

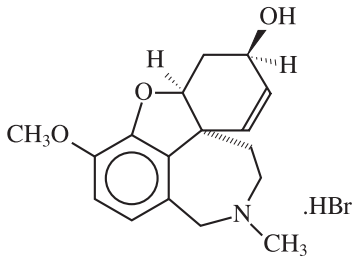
Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas de soporte generales. Se prevé que los signos y síntomas de una sobredosis significativa de galantamina sean similares a los de una sobredosis de otros colinomiméticos. Estos efectos generalmente involucran el sistema nervioso central, el sistema nervioso parasimpático y la unión neuromuscular. Además de la debilidad muscular o las fasciculaciones, se pueden desarrollar algunos o todos los siguientes signos de crisis colinérgica: náuseas severas, vómitos, calambres gastrointestinales, salivación, lagrimeo, micción, defecación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede causar la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, se pueden utilizar como antídoto para la sobredosis de GALANTAMINE ER o GALANTAMINE. Se recomienda el sulfato de atropina intravenoso titulado al efecto a una dosis inicial de 0.5 a 1.0 mg por vía intravenosa con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han informado respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se administran concomitantemente con anticolinérgicos cuaternarios. No se sabe si la galantamina o sus metabolitos pueden eliminarse mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). Los signos de toxicidad relacionados con la dosis en animales incluyeron hipoactividad, temblores, convulsiones clónicas, salivación, lagrimeo, cromodacriorrea, heces mucoides y disnea.

En un informe posterior a la comercialización, un paciente que había estado tomando 4 mg de galantamina al día durante una semana ingirió inadvertidamente ocho comprimidos de 4 mg (32 mg en total) en un solo día. Posteriormente, desarrolló bradicardia, prolongación del QT, taquicardia ventricular y torsades de pointes acompañadas de una breve pérdida del conocimiento por lo que requirió tratamiento hospitalario. Dos casos adicionales de ingesta accidental de 32 mg (náuseas, vómitos y sequedad de boca; náuseas, vómitos y dolor torácico subesternal) y uno de 40 mg (vómitos) terminaron en hospitalizaciones breves para observación con recuperación completa. Un paciente, al que le recetaron 24 mg/día y tenía antecedentes de alucinaciones en los dos años anteriores, recibió por error 24 mg dos veces al día durante 34 días y desarrolló alucinaciones que requirieron hospitalización. Otro paciente, al que se le recetaron 16 mg/día de solución oral, inadvertidamente ingirió 160 mg (40 ml) y experimentó sudoración, vómitos, bradicardia y casi síncope una hora después, lo que requirió tratamiento hospitalario. Sus síntomas se resolvieron en 24 horas.

11 DESCRIPCIÓN

GALANTAMINE ER (cápsulas de liberación prolongada de galantamina) y GALANTAMINE (comprimidos de galantamina) contienen galantamina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa competitivo reversible, como la sal de hidrobromuro. El hidrobromuro de galantamina se conoce químicamente como (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol hidrobromuro. Tiene una fórmula empírica de $C_{17}H_{21}NO_3$ •HBr y un peso molecular de 368.27. El hidrobromuro de galantamina es un polvo de color blanco a casi blanco y escasamente soluble en agua. La fórmula estructural del hidrobromuro de galantamina es:



Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER contienen 8 mg, 16 mg y 24 mg de galantamina como 10.25 mg, 20.51 mg y 30.76 mg de hidrobromuro de galantamina, respectivamente. Los ingredientes inactivos incluyen ftalato de dietilo, etilcelulosa, gelatina, hipromelosa, polietilenglicol, esferas de azúcar (sacarosa y almidón) y dióxido de titanio. La cápsula de 16 mg también contiene

óxido férrico rojo. La cápsula de 24 mg también contiene óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.

Los comprimidos de GALANTAMINE contienen 4 mg, 8 mg y 12 mg de galantamina como 5.126 mg, 10.253 mg y 15.379 mg de hidrobromuro de galantamina, respectivamente. Los ingredientes inactivos incluyen dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio. Los comprimidos de 4 mg contienen óxido férrico amarillo. Los comprimidos de 8 mg contienen óxido férrico rojo. Los comprimidos de 12 mg contienen óxido férrico rojo y laca de aluminio FD&C amarillo #6.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Aunque la etiología del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA) no se comprende completamente, se ha informado que las neuronas productoras de acetilcolina degeneran en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. El grado de esta pérdida colinérgica se ha correlacionado con el grado de deterioro cognitivo y la densidad de las placas amiloides (una característica neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer).

La galantamina, un alcaloide terciario, es un inhibidor competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Si bien se desconoce el mecanismo preciso de la acción de la galantamina, se postula que ejerce su efecto terapéutico mejorando la función colinérgica. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina mediante la inhibición reversible de su hidrólisis por la colinesterasa. Si este mecanismo es correcto, el efecto de la galantamina puede disminuir a medida que avanza el proceso de la enfermedad y menos neuronas colinérgicas permanecen funcionalmente intactas. No hay evidencia de que la galantamina altere el curso del proceso demencial subyacente.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la galantamina es lineal en un rango de dosis de 8 a 32 mg/día.

Absorción y distribución

La galantamina se absorbe con el tiempo hasta la concentración máxima de aproximadamente 1 hora. La biodisponibilidad absoluta de galantamina es de aproximadamente el 90 %. Los alimentos no afectaron el AUC de la galantamina, pero la $C_{máx}$ se redujo en un 25 % y el $T_{máx}$ se retrasó en 1.5 horas, cuando se administró galantamina con alimentos. El volumen medio de distribución de galantamina es de 175 L.

La unión de galantamina a proteínas plasmáticas es del 18 % a concentraciones terapéuticamente relevantes. En sangre completa, la galantamina se distribuye principalmente a las células sanguíneas (52.7 %). La relación entre la concentración de galantamina en sangre y plasma es de 1.2.

Metabolismo y eliminación

La galantamina se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, se glucuronida y se excreta inalterada en la orina. Los estudios *in vitro* indican que el citocromo CYP2D6 y CYP3A4 eran las principales isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo de la galantamina, y los inhibidores de ambas vías aumentan modestamente la biodisponibilidad oral de la galantamina. La O-desmetilación, mediada por CYP2D6, fue mayor en los metabolizadores rápidos de CYP2D6 que en los metabolizadores lentos. Sin embargo, en el plasma de metabolizadores lentos y rápidos, la galantamina inalterada y su glucurónido representaron la mayor parte de la radiactividad de la muestra.

En estudios de ^{3}H-galantamina oral, la galantamina inalterada y su glucurónido representaron la mayor parte de la radiactividad plasmárica en metabolizadores de CYP2D6 lentos y amplios. Hasta 8 horas después de la dosis, la galantamina inalterada representó el 39–77 % de la radiactividad total en el plasma, y el glucurónido de galantamina para 14–24 %. A los 7 días, se había recuperado el 93–99 % de la radiactividad, con aproximadamente el 95 % en la orina y aproximadamente el 5 % en las heces. La recuperación urinaria total de galantamina inalterada representó, en promedio, el 32 % de la dosis y la de glucurónido de galantamina otro 12 % en promedio.

Después de la administración intravenosa u oral, aproximadamente el 20 % de la dosis se excretó como galantamina inalterada en la orina en 24 horas, lo que representa una eliminación renal de aproximadamente 65 ml/min, aproximadamente el 20–25 % de la eliminación plasmática total de aproximadamente 300 ml/min. La galantamina tiene una semivida terminal de aproximadamente 7 horas.

Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER de 24 mg administradas una vez al día en ayunas son bioequivalentes a los comprimidos de GALANTAMINE de 12 mg dos veces al día con respecto al $AUC_{24\ h}$ y la $C_{mín}$. La $C_{máx}$ y el $T_{máx}$ de las cápsulas de liberación prolongada fueron menores y ocurrieron más tarde, respectivamente, en comparación con los comprimidos de liberación inmediata, con la $C_{máx}$ aproximadamente un 25 % más baja y la media del $T_{máx}$ ocurriendo alrededor de 4.5–5.0 horas después de la administración de la dosis. Se observa proporcionalidad de dosis para las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER en el rango de dosis de 8 a 24 mg al día y el estado estable se alcanza en una semana. No hubo efecto de la edad sobre la farmacocinética de las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER.

Los metabolizadores lentos de CYP2D6 tuvieron exposiciones al medicamento que fueron aproximadamente un 50 % más altas que para los metabolizadores rápidos.

No existen diferencias apreciables en los parámetros farmacocinéticos cuando las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER se administran con alimentos en comparación con cuando se administran en ayunas.

Poblaciones específicas

Adultos mayores

Los datos de los ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que las concentraciones de galantamina son un 30–40 % más altas en esos pacientes que en los pacientes jóvenes sanos.

Sexo y raza

Un análisis farmacocinético poblacional (en 539 hombres y 550 mujeres) indica que la eliminación de galantamina es aproximadamente un 20 % menor en las mujeres que en los hombres (lo que se explica por un menor peso corporal en las mujeres) y que la raza (n=1029 blancos, 24 negros, 13 asiáticos y 23 otros) no afectó la eliminación de galantamina.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 4 mg de comprimidos de galantamina, la farmacocinética de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=8; Puntuación de Child-Pugh de 5–6) fue similar a la farmacocinética de la galantamina en pacientes sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (n=8; Puntuación de Child Pugh de 7–9), la eliminación de galantamina se redujo en aproximadamente un 25 % en comparación con la eliminación de galantamina en voluntarios normales. Se espera que la exposición a galantamina aumente aún más con el grado creciente de insuficiencia hepática *[consulte Posología y forma de administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Insuficiencia renal

Después de una dosis única de 8 mg de comprimidos de galantamina, el AUC aumentó en un 37 % y un 67 % en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios normales *[consulte Posología y forma de administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

Metabolizadores lentos de CYP2D6

Aproximadamente el 7 % de la población normal tiene una variación genética que conduce a niveles reducidos de actividad de la isoenzima CYP2D6. Estos individuos se han denominado metabolizadores lentos. Después de una dosis oral única de 4 mg u 8 mg de galantamina, los metabolizadores lentos del CYP2D6 demostraron una $C_{máx}$ similar y un aumento del AUC_{∞} de aproximadamente el 35 % de la galantamina inalterada en comparación con los metabolizadores rápidos.

Un total de 356 pacientes con enfermedad de Alzheimer inscritos en dos estudios de fase 3 fueron genotipados con respecto a CYP2D6 (n=210 metabolizadores heteroextensivos, 126 metabolizadores homoextensivos y 20 metabolizadores lentos). El análisis farmacocinético de la población indicó que hubo una disminución del 25 % en la eliminación mediana en los metabolizadores lentos en comparación con los metabolizadores rápidos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes identificados como metabolizadores lentos, ya que la dosis del medicamento se ajusta individualmente a la tolerabilidad.

Interacciones farmacológicas

En la eliminación de galantamina intervienen múltiples vías metabólicas y la excreción renal, por lo que ninguna vía única parece ser predominante. Según estudios *in vitro*, CYP2D6 y CYP3A4 fueron las principales enzimas implicadas en el metabolismo de la galantamina. CYP2D6 estuvo involucrado en la formación de O-desmetil-galantamina, mientras que CYP3A4 mediaba la formación de galantamina-N-óxido. La galantamina también se glucuronida y se excreta inalterada en la orina.

Efecto de otros medicamentos sobre la galantamina

- Inhibidores de CYP3A4:

  Ketoconazol

  El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2D6, cuando se administró a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 4 días, aumentó el AUC de galantamina en un 30 %.

  Eritromicina

  La eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4, cuando se administró a una dosis de 500 mg cuatro veces al día durante 4 días, afectó mínimamente el AUC de galantamina (aumento del 10 %).

- Inhibidores de CYP2D6:

  Un análisis de farmacocinética poblacional en una base de datos de 852 pacientes con enfermedad de Alzheimer mostró que la eliminación de galantamina se redujo aproximadamente en un 25–33 % por la administración concomitante de amitriptilina (n=17), fluoxetina (n=48), fluvoxamina (n=14), y quinidina (n=7), todos los cuales son inhibidores conocidos de CYP2D6.

  Paroxetina

  Paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, cuando se administró a una dosis de 20 mg/día durante 16 días, aumentó la biodisponibilidad oral de galantamina en aproximadamente un 40 %.

- Antagonistas de H2

  La galantamina se administró como una dosis única de 4 mg el Día 2 de un tratamiento de 3 días con cimetidina (800 mg al día) o ranitidina (300 mg al día). La cimetidina aumentó la biodisponibilidad de galantamina en aproximadamente un 16 %. La ranitidina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la galantamina.

- Memantina

  La memantina, un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, cuando se administró en una dosis de 10 mg dos veces al día, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la galantamina (16 mg/día) en estado estable.

Efecto de la galantamina sobre otros medicamentos

- Estudios *in vitro*

  Los estudios *in vitro* muestran que la galantamina no inhibió las vías metabólicas catalizadas por CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP4A, CYP2C, CYP2D6 o CYP2E1. Esto indica que el potencial inhibidor de la galantamina hacia las formas principales del citocromo P450 es muy bajo.

- Estudios *in vivo*

  Warfarina

  Múltiples dosis de galantamina a 24 mg/día no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina (administrada en una dosis única de 25 mg) o sobre el aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina. La unión a proteínas de la warfarina no se vio afectada por la galantamina.

  Digoxina

  Múltiples dosis de galantamina a 24 mg/día no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estable de la digoxina (a una dosis de 0.375 mg una vez al día) cuando esos dos medicamentos se administraron concomitantemente. En ese estudio, sin embargo, un paciente sano fue hospitalizado debido a un bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado y bradicardia.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas, se observó un aumento de los adenocarcinomas de endometrio a 10 mg/kg/día (4 veces la DMRH de 24 mg/día sobre la base de un mg/m^2 o 6 veces sobre la base de la exposición plasmática [AUC]) y 30 mg/kg/día (12 veces la DMRH sobre la base de un mg/m^2 o 19 veces sobre la base del AUC). No se observó ningún aumento en los cambios neoplásicos en las mujeres a 2.5 mg/kg/día (equivalente al DMRH sobre la base de un mg/m^2 o 2 veces según el AUC) o en hombres hasta la dosis más alta probada de 30 mg/kg/día (12 veces la DMRH sobre la base de un mg/m^2 y y el AUC).

La galantamina no fue carcinogénica en un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos (deficientes en P 53) en dosis orales de hasta 20 mg/kg/día, o en un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratones a dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (equivalente a la DMRH en base al AUC plasmática).

Mutagénesis

La galantamina fue negativa en una batería de ensayos de genotoxicidad *in vitro* (mutación bacteriana inversa, linfoma de ratón *tk* y anomalía cromosómica en células de mamífero) e *in vivo* (micronúcleo de ratón).

Disminución de la fertilidad

No se observó deterioro de la fertilidad en ratas a las que se les administró hasta 16 mg/kg/día (7 veces la DMRH sobre la base de un mg/m^2) durante 14 días antes del apareamiento en las hembras y durante 60 días antes del apareamiento en los machos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de la galantamina como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer queda demostrada por los resultados de 5 investigaciones clínicas aleatorias, doble ciego y controladas con placebo en pacientes con probable enfermedad de Alzheimer, 4 con el comprimido de liberación inmediata y 1 con la cápsula de liberación prolongada [diagnosticados según los criterios del NINCDS-ADRDA, con puntajes en el Mini-Examen del Estado Mental que fueron de ≥10 y ≤24]. Las dosis estudiadas con la formulación de comprimidos fueron de 8–32 mg/día administradas dos veces al día. En 3 de los 4 estudios con el comprimido, los pacientes comenzaron con una dosis baja de 8 mg, luego se tituló semanalmente en 8 mg/día a 24 o 32 mg según se le asigne. En el cuarto estudio (estudio de dosis fija de dosis escalonadas de 4 semanas en EE. UU.), se aumentó la dosis de 8 mg/día en intervalos de 4 semanas. La edad media de los pacientes que participaron en estos 4 ensayos de galantamina fue de 75 años con un rango de 41 a 100. Aproximadamente el 62 % de los pacientes eran mujeres y el 38 % eran hombres. La distribución racial fue: blancos 94 %, negros 3 % y otras razas 3 %. Otros dos estudios examinaron un régimen posológico tres veces al día; estos también mostraron o sugirieron un beneficio, pero no sugirieron una ventaja sobre la posología dos veces al día.

14.1 Medidas de resultado del estudio

En cada estudio, la eficacia primaria de la galantamina se evaluó mediante una estrategia de evaluación de resultado dual medida por la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) y la Impresión de cambio basada en entrevistas del médico que requería el uso de información del cuidador (CIBIC-plus).

La capacidad de la galantamina para mejorar el rendimiento cognitivo se evaluó con la subescala cognitiva de la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog), un instrumento de varios elementos que ha sido ampliamente validado en cohortes longitudinales de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La ADAS-cog examina aspectos seleccionados del rendimiento cognitivo, incluidos elementos de memoria, orientación, atención, razonamiento, lenguaje y praxis. El rango de puntuación de la ADAS-cog es de 0 a 70, y las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro cognitivo. Los adultos mayores normales pueden obtener puntuaciones tan bajas como 0 o 1, pero no es inusual que los adultos sin demencia obtengan puntuaciones ligeramente más altas.

Los pacientes reclutados como participantes en cada estudio que usaba la formulación de comprimido tenían puntuaciones medias en la ADAS-cog de aproximadamente 27 unidades, con un rango de 5 a 69. La experiencia obtenida en estudios longitudinales de pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer leve a moderada sugiere que obtienen de 6 a 12 unidades al año en la ADAS-cog. Sin embargo, se observan grados menores de cambio en pacientes con enfermedad muy leve o muy avanzada porque la ADAS-cog no es uniformemente sensible al cambio durante el curso de la enfermedad. La tasa anualizada de disminución en los pacientes con placebo que participaron en los ensayos de galantamina fue de aproximadamente 4.5 unidades por año.

La capacidad de la galantamina para producir un efecto clínico general se evaluó utilizando una Impresión de cambio basada en una entrevista del médico que requería el uso de información para el cuidador, el CIBIC-plus. La CIBIC-plus no es un solo instrumento y no es un instrumento estandarizado como la ADAS-cog. Los ensayos clínicos para medicamentos en investigación han utilizado una variedad de formatos CIBIC, cada uno diferente en términos de profundidad y estructura. Como tal, los resultados de una CIBIC-plus reflejan la experiencia clínica del ensayo o ensayos en los que se utilizó y no se pueden comparar directamente con los resultados de las evaluaciones CIBIC-plus de otros ensayos clínicos. La CIBIC-plus utilizada en los ensayos fue un instrumento semiestructurado basado en una evaluación integral al inicio y en los puntos temporales posteriores de 4 áreas principales de la función del paciente: actividades generales, cognitivas, conductuales y de la vida diaria. Representa la evaluación de un médico calificado basada en su observación en una entrevista con el paciente, en combinación con información proporcionada por un cuidador familiarizado con el comportamiento del paciente durante el intervalo evaluado. La CIBIC-plus se puntúa como una calificación categórica de siete puntos, que va desde una puntuación de 1, que indica "notablemente mejorado", hasta una puntuación de 4, que indica "sin cambios" a una puntuación de 7, que indica "marcado empeoramiento". La CIBIC-plus no se ha comparado de manera sistemática y directa con evaluaciones que no utilizan información de cuidadores (CIBIC) u otros métodos globales.

14.2 Comprimidos de liberación inmediata

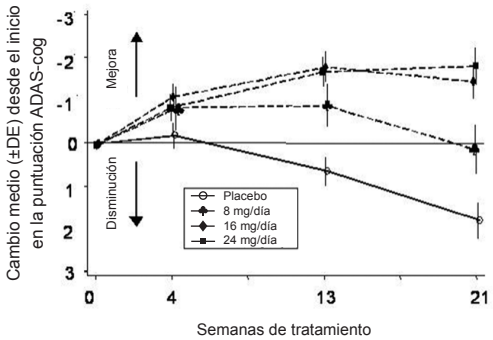
Estudio de dosis fija de veintiún semanas en EE. UU.

En un estudio de 21 semanas de duración, 978 pacientes fueron aleatorizados a dosis de 8, 16 o 24 mg de galantamina por día, o al placebo, cada una administrada en 2 dosis divididas. El tratamiento se inició con 8 mg/día para todos los pacientes aleatorizados a galantamina y aumentó en 8 mg/día cada 4 semanas. Por tanto, la fase de titulación máxima fue de 8 semanas y la fase de mantenimiento mínima fue de 13 semanas (en pacientes aleatorizados a 24 mg/día de galantamina).

Efectos sobre la ADAS-cog

La Figura 1 ilustra el curso de tiempo para el cambio desde el valor inicial en las puntuaciones ADAS-cog para los cuatro grupos de dosis durante las 21 semanas del estudio. A las 21 semanas de tratamiento, las diferencias medias en las puntuaciones de cambio de ADAS-cog para los pacientes tratados con galantamina en comparación con los pacientes tratados con placebo fueron de 1.7, 3.3 y 3.6 unidades para los tratamientos de 8, 16 y 24 mg/día, respectivamente. Los tratamientos de 16 mg/día y 24 mg/día fueron estadísticamente muy superiores al placebo y al tratamiento de 8 mg/día. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de dosis de 16 mg/día y 24 mg/día.

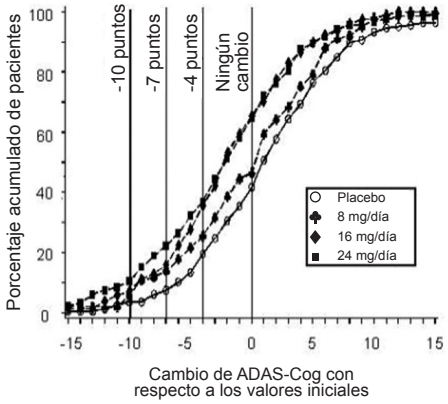
Figura 1: Evolución temporal del cambio desde el inicio en la puntuación ADAS-cog para pacientes que completaron 21 semanas (5 meses) de tratamiento.



La Figura 2 ilustra los porcentajes acumulativos de pacientes de cada uno de los cuatro grupos de tratamiento que habían alcanzado al menos la medida de mejora en la puntuación ADAS-cog mostrada en el eje X. Con fines ilustrativos, se han identificado tres puntuaciones de cambio (reducciones de 10 puntos, 7 puntos y 4 puntos) y ningún cambio en la puntuación desde los valores iniciales, y el porcentaje de pacientes en cada grupo que lograron ese resultado se muestra en la tabla insertada.

Las curvas demuestran que tanto los pacientes asignados a galantamina como a placebo tienen una amplia gama de respuestas, pero que es más probable que los grupos de galantamina muestren mejoras más significativas.

Figura 2: Porcentaje acumulado de pacientes que completaron 21 semanas de tratamiento doble ciego con cambios especificados desde el inicio en las puntuaciones ADAS-cog. Los porcentajes de pacientes aleatorizados que completaron el estudio fueron: placebo 84 %, 8 mg/día 77 %, 16 mg/día 78 % y 24 mg/día 78 %.

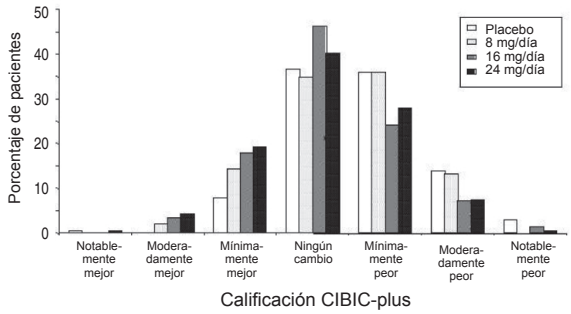


	Cambio en ADAS-cog			
Tratamiento	**-10**	**-7**	**-4**	**-0**
Placebo	3.6 %	7.6 %	19.6 %	41.8 %
8 mg/día	5.9 %	13.9 %	25.7 %	46.5 %
16 mg/día	7.2 %	15.9 %	35.6 %	65.4 %
24 mg/día	10.4 %	22.3 %	37.0 %	64.9 %

Efectos sobre la CIBIC-plus

La Figura 3 es un histograma de la distribución porcentual de las puntuaciones CIBIC-plus obtenidas por los pacientes asignados a cada uno de los cuatro grupos de tratamiento que completaron las 21 semanas de tratamiento. Las diferencias medias de galantamina-placebo para estos grupos de pacientes en la calificación media fueron 0.15, 0.41 y 0.44 unidades para los tratamientos de 8, 16 y 24 mg/día, respectivamente. Los tratamientos de 16 mg/día y 24 mg/día fueron estadísticamente muy superiores al placebo. Las diferencias frente al tratamiento de 8 mg/día para los tratamientos de 16 y 24 mg/día fueron de 0.26 y 0.29, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis de 16 mg/día y 24 mg/día.

Figura 3: Distribución de calificaciones CIBIC-plus en la semana 21.



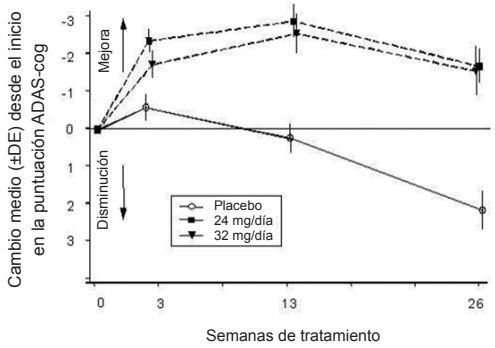
Estudio de dosis fija de veintiséis semanas en EE. UU.

En un estudio de 26 semanas de duración, 636 pacientes fueron aleatorizados a dosis de 24 o 32 mg de galantamina por día, o al placebo, cada una administrada en dos dosis divididas. El estudio de 26 semanas se dividió en una fase de titulación de la dosis de 3 semanas y una fase de mantenimiento de 23 semanas.

Efectos sobre el ADAS-cog

La Figura 4 ilustra el curso de tiempo para el cambio desde el valor inicial en las puntuaciones ADAS-cog para los tres grupos de dosis durante las 26 semanas del estudio. A las 26 semanas de tratamiento, las diferencias medias en las puntuaciones de cambio de ADAS-cog para los pacientes tratados con galantamina en comparación con los pacientes con placebo fueron de 3.9 y 3.8 unidades para los tratamientos de 24 mg/día y 32 mg/día, respectivamente. Ambos tratamientos fueron estadísticamente muy superiores al placebo, pero no fueron significativamente diferentes entre sí.

Figura 4: Evolución temporal del cambio desde el inicio en la puntuación ADAS-cog para pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento.

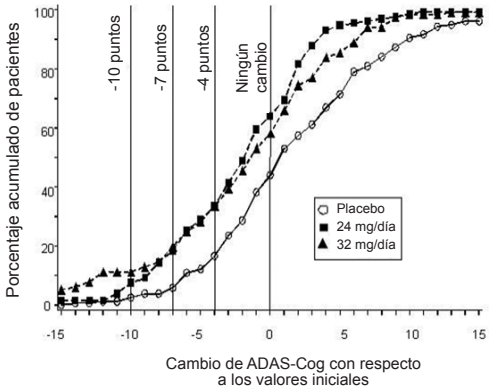


La Figura 5 ilustra los porcentajes acumulativos de pacientes de cada uno de los tres grupos de tratamiento que habían alcanzado al menos la medida de mejora en la puntuación ADAS-cog mostrada en el eje X. Se han identificado tres puntuaciones de cambio (reducciones de 10 puntos, 7 puntos y 4 puntos) y ningún cambio en la puntuación desde la línea de base con fines ilustrativos, y el porcentaje de pacientes en cada grupo que lograron ese resultado se muestra en la tabla insertada.

Las curvas demuestran que tanto los pacientes asignados a galantamina como a placebo tienen una amplia gama de respuestas, pero que es más probable que los grupos de galantamina muestren mejoras más significativas. Una curva para un tratamiento eficaz se desplazaría a la izquierda de la curva para placebo, mientras que un tratamiento ineficaz o perjudicial se superpondría o se desplazaría a la derecha de la curva para placebo, respectivamente.

	Cambio en ADAS-cog			
Tratamiento	**-10**	**-7**	**-4**	**-0**
Placebo	2.1 %	5.7 %	16.6 %	43.9 %
24 mg/día	7.6 %	18.3 %	33.6 %	64.1 %
32 mg/día	11.1 %	19.7 %	33.3 %	58.1 %

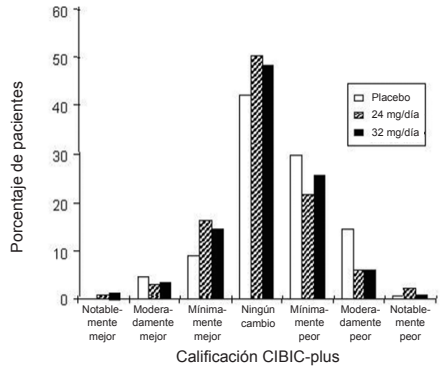
Figura 5: Porcentaje acumulado de pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento doble ciego con cambios especificados desde los valores iniciales en las puntuaciones ADAS-cog. Los porcentajes de pacientes aleatorizados que completaron el estudio fueron: placebo 81 %, 24 mg/día 68 %, y 32 mg/día 58 %.



Efectos sobre la CIBIC-plus

La Figura 6 es un histograma de la distribución porcentual de las puntuaciones CIBIC-plus obtenidas por los pacientes asignados a cada uno de los cuatro grupos de tratamiento que completaron las 26 semanas de tratamiento. Las diferencias medias de galantamina-placebo para estos grupos de pacientes en la calificación media fueron 0.28 y 0.29 unidades para 24 y 32 mg/día de galantamina, respectivamente. Las calificaciones medias para ambos grupos fueron estadísticamente muy superiores al placebo, pero no fueron significativamente diferentes entre sí.

Figura 6: Distribución de calificaciones CIBIC-plus en la semana 26.



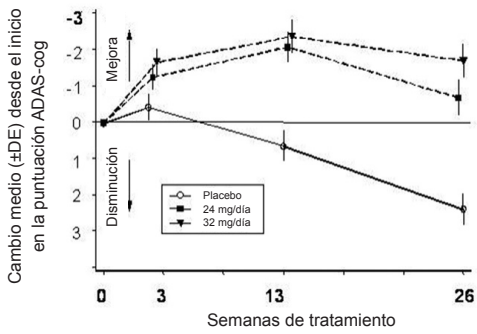
Estudio de dosis fija de veintiséis semanas a nivel internacional

En un estudio de 26 semanas de duración de diseño idéntico al estudio de dosis fija de 26 semanas de EE. UU., 653 pacientes fueron aleatorizados a dosis de 24 o 32 mg de galantamina por día, o al placebo, cada una administrada en dos dosis divididas. El estudio de 26 semanas se dividió en una fase de titulación de la dosis de 3 semanas y una fase de mantenimiento de 23 semanas.

Efectos sobre el ADAS-cog

La Figura 7 ilustra el curso de tiempo para el cambio desde el valor inicial en las puntuaciones ADAS-cog para los tres grupos de dosis durante las 26 semanas del estudio. A las 26 semanas de tratamiento, las diferencias medias en las puntuaciones de cambio de ADAS-cog para los pacientes tratados con galantamina en comparación con los pacientes con placebo fueron de 3.1 y 4.1 unidades para los tratamientos de 24 mg/día y 32 mg/día, respectivamente. Ambos tratamientos fueron estadísticamente muy superiores al placebo, pero no fueron significativamente diferentes entre sí.

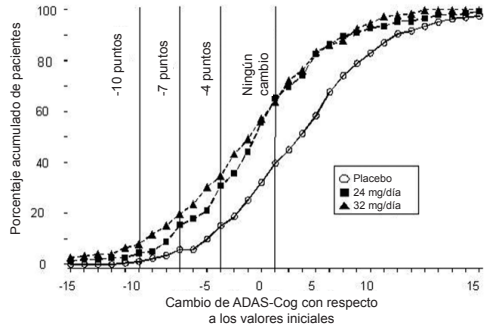
Figura 7: Evolución temporal del cambio desde el inicio en la puntuación ADAS-cog para pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento.



La Figura 8 ilustra los porcentajes acumulativos de pacientes de cada uno de los tres grupos de tratamiento que habían alcanzado al menos la medida de mejora en la puntuación ADAS-cog mostrada en el eje X. Con fines ilustrativos, se han identificado tres puntuaciones de cambio (reducciones de 10 puntos, 7 puntos y 4 puntos) y ningún cambio en la puntuación desde los valores iniciales, y el porcentaje de pacientes en cada grupo que lograron ese resultado se muestra en la tabla insertada.

Las curvas demuestran que tanto los pacientes asignados a galantamina como a placebo tienen una amplia gama de respuestas, pero que es más probable que los grupos de galantamina muestren mejoras más significativas.

Figura 8: Porcentaje acumulado de pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento doble ciego con cambios especificados desde los valores iniciales en las puntuaciones ADAS-cog. Los porcentajes de pacientes aleatorizados que completaron el estudio fueron: placebo 87 %, 24 mg/día 80 %, y 32 mg/día 75 %.

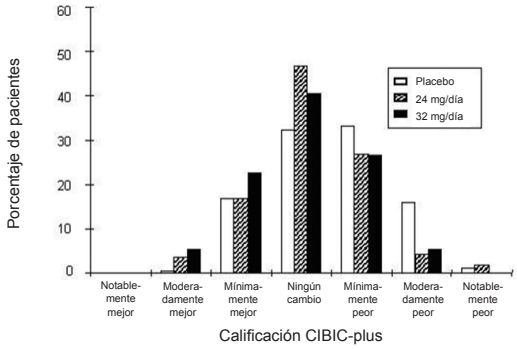


	Cambio en ADAS-cog			
Tratamiento	**-10**	**-7**	**-4**	**-0**
Placebo	1.2 %	5.8 %	15.2 %	39.8 %
24 mg/día	4.5 %	15.4 %	30.8 %	65.4 %
32 mg/día	7.9 %	19.7 %	34.9 %	63.8 %

Efectos sobre la CIBIC-plus

La Figura 9 es un histograma de la distribución porcentual de las puntuaciones CIBIC-plus obtenidas por los pacientes asignados a cada uno de los tres grupos de tratamiento que completaron las 26 semanas de tratamiento. Las diferencias medias de galantamina-placebo para estos grupos de pacientes en la calificación media de cambios desde el valor inicial fueron 0.34 y 0.47 para 24 y 32 mg/día de galantamina, respectivamente. Las calificaciones medias para los grupos de galantamina fueron estadísticamente muy superiores al placebo, pero no fueron significativamente diferentes entre sí.

Figura 9: Distribución de la calificación CIBIC-plus en la semana 26.



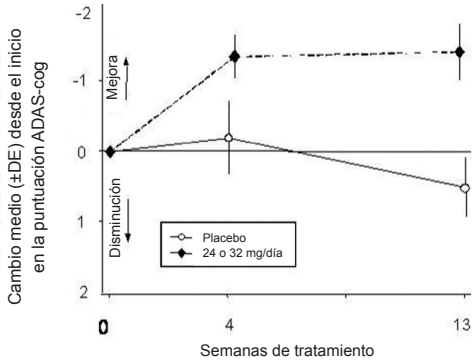
Estudio internacional de dosis flexibles de trece semanas

En un estudio de 13 semanas de duración, 386 pacientes fueron aleatorizados a dosis flexibles de 24–32 mg/día de galantamina, o al placebo, cada una administrada en dos dosis divididas. El estudio de 13 semanas se dividió en una fase de titulación de la dosis de 3 semanas y una fase de mantenimiento de 10 semanas. Los pacientes del grupo de tratamiento activo del estudio se mantuvieron en 24 mg/día o 32 mg/día a criterio del investigador.

Efectos sobre el ADAS-cog

La Figura 10 ilustra el curso de tiempo para el cambio desde el valor inicial en las puntuaciones ADAS-cog para los dos grupos de dosis durante las 13 semanas del estudio. A las 13 semanas de tratamiento, la diferencia media en las puntuaciones de cambio de ADAS-cog para los pacientes tratados en comparación con los pacientes con placebo fue de 1.9. Galantamina en una dosis de 24–32 mg/día fue estadísticamente muy superior al placebo.

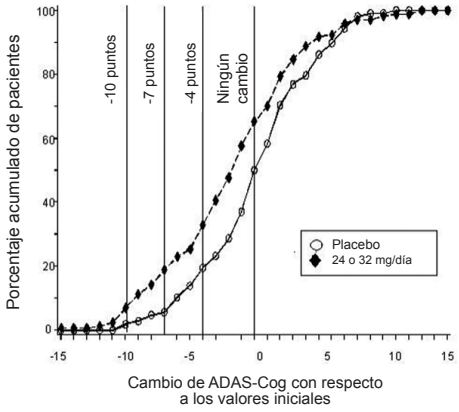
Figura 10: Evolución temporal del cambio desde el inicio en la puntuación ADAS-cog para pacientes que completaron 13 semanas de tratamiento.



La Figura 11 ilustra los porcentajes acumulativos de pacientes de cada uno de los dos grupos de tratamiento que habían alcanzado al menos la medida de mejora en la puntuación ADAS-cog mostrada en el eje X. Se han identificado tres puntuaciones de cambio (reducciones de 10 puntos, 7 puntos y 4 puntos) y ningún cambio en la puntuación desde la línea de base con fines ilustrativos, y el porcentaje de pacientes en cada grupo que lograron ese resultado se muestra en la tabla insertada.

Las curvas demuestran que tanto los pacientes asignados a galantamina como a placebo tienen una amplia gama de respuestas, pero que es más probable que el grupo de galantamina muestre una mejora mayor.

Figura 11: Porcentaje acumulado de pacientes que completaron 13 semanas de tratamiento doble ciego con cambios especificados desde el inicio en las puntuaciones ADAS-cog. Los porcentajes de pacientes aleatorizados que completaron el estudio fueron: placebo 90 %, 24–32 mg/día 67 %.

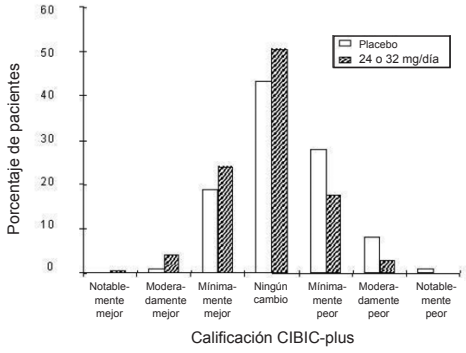


	Cambio en ADAS-cog			
Tratamiento	**-10**	**-7**	**-4**	**-0**
Placebo	1.9 %	5.6 %	19.4 %	50.0 %
24 o 32 mg/día	7.1 %	18.8 %	32.9 %	65.3 %

Efectos sobre la CIBIC-plus

La Figura 12 es un histograma de la distribución porcentual de las puntuaciones CIBIC-plus obtenidas por los pacientes asignados a cada uno de los dos grupos de tratamiento que completaron las 13 semanas de tratamiento. Las diferencias medias de galantamina-placebo para el grupo de pacientes en la calificación media de cambios desde el valor inicial fueron 0.37 unidades. La calificación media para el grupo de 24 a 32 mg/día fue estadísticamente muy superior al placebo.

Figura 12: Distribución de calificaciones CIBIC-plus en la semana 13.



Edad, sexo y raza

La edad, el sexo o la raza del paciente no predijeron el resultado clínico del tratamiento.

14.3 Cápsulas de liberación prolongada

La eficacia de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina se estudió en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que tuvo una duración de 6 meses y una fase inicial de incremento de dosis de 4 semanas. En este ensayo, los pacientes fueron asignados a uno de 3 grupos de tratamiento: cápsulas de liberación prolongada de galantamina en una dosis flexible de 16 a 24 mg una vez al día; comprimidos de galantamina en una dosis flexible de 8 a 12 mg dos veces al día; y placebo. Las principales medidas de eficacia en este estudio fueron ADAS-cog y CIBIC-plus. En el análisis de eficacia primario especificado por el protocolo en el Mes 6, se observó una mejora estadísticamente significativa que favorecía las cápsulas de liberación prolongada de galantamina sobre el placebo para la ADAS-cog, pero no para la CIBIC-plus. Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina mostraron una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo en la escala del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer: Actividades de la Vida Diaria (ADCS-ADL), una medida de función y una medida de eficacia secundaria en este estudio. Los efectos de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina y los comprimidos de galantamina en ADAS-cog, CIBIC-plus y ADCS-ADL fueron similares en este estudio.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

GALANTAMINE ER (cápsulas de liberación prolongada de galantamina), se suministra de la siguiente manera:

Cápsulas de gelatina dura de 8 mg de color blanco opaco, tamaño 4, con la inscripción “GAL 8”: frascos de 30 unidades (NDC 10147-0891-3)

Cápsulas de gelatina dura de 16 mg de color rosa opaco, tamaño 2, con la inscripción “GAL 16”: frascos de 30 unidades (NDC 10147-0892-3)

Cápsulas de gelatina dura de 24 mg de color caramelo opaco, tamaño 1, con la inscripción “GAL 24”: frascos de 30 unidades (NDC 10147-0893-3)

GALANTAMINE (comprimidos de galantamina), se suministra de la siguiente manera:

Comprimidos circulares de 4 mg, biconvexos, blanquecinos, con la inscripción “JANSSEN” en una cara y “G 4” en la otra: frascos de 60 unidades (NDC 10147-0881-6)

Comprimido circular de 8 mg, biconvexo, rosa, con la inscripción “JANSSEN” en una cara y “G 8” en la otra, frascos de 60 (NDC 10147-0882-6)

Comprimidos circulares de 12 mg, biconvexos, naranja-marrones, con la inscripción “JANSSEN” en una cara y “G 12” en la otra: frascos de 60 unidades (NDC 10147-0883-6)

Almacenamiento y manipulación

Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER deben almacenarse a una temperatura de 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) *[consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]*.

Los comprimidos de GALANTAMINE deben almacenarse a una temperatura de 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) *[consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]*.

Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Reacciones cutáneas graves

Aconseje a los pacientes y cuidadores que interrumpan el tratamiento con GALANTAMINE ER o GALANTAMINE y busquen atención médica inmediata ante la primera aparición de un sarpullido en la piel *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Guía de posología general

Instruya a los cuidadores acerca de la posología y forma de administración recomendadas de GALANTAMINE ER y GALANTAMINE. Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER deben administrarse una vez al día por la mañana, preferiblemente con alimentos. Los comprimidos de GALANTAMINE deben administrarse dos veces al día, preferiblemente con las comidas de la mañana y de la noche. El incremento de la dosis (aumentos de dosis) debe seguir un mínimo de cuatro semanas con la dosis anterior. Si la terapia se ha interrumpido durante más de tres días, el paciente debe reiniciarla con la dosis más baja y luego volver a titular a una dosis adecuada *[consulte Posología y forma de administración (2)]*.

Aconseje a los pacientes y cuidadores que procuren una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento *[consulte Posología y forma de administración (2)]*.

Informe a los pacientes y cuidadores que los eventos adversos más frecuentes asociados con el uso del medicamento pueden minimizarse siguiendo la posología y forma de administración recomendadas.

Ingrediente activo fabricado en Bélgica.

Las cápsulas de liberación prolongada de GALANTAMINE ER y los comprimidos de GALANTAMINE se fabrican para:

Patriot Pharmaceuticals, LLC
Horsham, PA 19044

© 2013 Patriot Pharmaceuticals, LLC

cp-265278v3